

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 875**

51 Int. Cl.:

A61L 27/56 (2006.01)

A61F 2/06 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.01.2011** **PCT/IN2011/000040**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2011** **WO11089624**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.01.2011** **E 11734460 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.05.2018** **EP 2528634**

54 Título: **Dispositivos médicos insertables con una capa porosa para administrar nanovehículos a un sitio objetivo y métodos de preparación del mismo**

30 Prioridad:

22.01.2010 IN 178MU2010

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

17.09.2018

73 Titular/es:

CONCEPT MEDICAL RESEARCH PRIVATE LIMITED (50.0%)

1-3 Silver Palm II Near Sneh Milan Garden

Kadampalli Nanpura

Surat 395 001 Gujarat, IN y

ENVISION SCIENTIFIC PRIVATE LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

DOSHI, MANISH;

SHERDIWALA, DIVYESH y

SOJITRA, PRAKASH

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 681 875 T3

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

Descripción

DISPOSITIVOS MÉDICOS INSERTABLES CON UNA CAPA POROSA PARA ADMINISTRAR NANO-VEHÍCULOS A UN SITIO OBJETIVO Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN DEL MISMO

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere en general a un método de recubrimiento de un dispositivo médico. Más específicamente, la invención se refiere a un método para preparar una capa porosa en la superficie de un dispositivo médico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 Actualmente, los dispositivos médicos que se utilizan para administrar nano/micropartículas de los fármacos a un sitio objetivo en un vaso sanguíneo incluyen los Balones de Elución de Fármacos (DEB), los Stents Liberadores de Fármacos (DES) y similares. Generalmente, los polímeros se utilizan junto con las nano/micropartículas de los fármacos para cargar las nano/micropartículas de los fármacos en las superficies de los dispositivos médicos. Sin embargo, el uso de polímeros está asociado con varios efectos secundarios. Por ejemplo, el fármaco que administra dispositivos médicos con nano/micropartículas del fármaco encapsulado con un polímero puede producir inflamación en el sitio objetivo. Además, debido a una degradación inadecuada del polímero, el fármaco puede administrarse de una manera no controlada. Además, una semidegradación de polímeros puede dar como resultado el "efecto cuchillo" y el "efecto borde".

- 20 Habitualmente, mientras se utilizan los DES, tanto la superficie interna como la superficie externa del stent están recubiertas con los fármacos y polímeros. El documento US 5,624,411 describe un método para fabricar un stent intravascular aplicando a la estructura del stent una sustancia terapéutica con un polímero poroso. Dado que la superficie interna de los DES contiene el fármaco, los DES se asocian con una curación retrasada y una cicatrización inadecuada del área afectada. La curación retrasada y la cicatrización inadecuada pueden dar como resultado la formación de trombos subagudos y la formación tardía de trombos. Además, la mayoría de los fármacos que se administran al vaso sanguíneo utilizando los DEB y los DES tienen una insuficiencia de lipofilia para lograr una difusión en el tejido de los fármacos. Como resultado, los DEB y los DES existentes están asociados con el fenómeno de reestenosis focal.

- 30 Con el fin de evitar los efectos secundarios asociados con los polímeros, también se utilizan unos pocos enfoques no poliméricos en la técnica para cargar las nano/micropartículas de los fármacos en la superficie de los DEB y los DES. Sin embargo, los enfoques no poliméricos generalmente se basan en la modificación de la superficie de los DEB y los DES. Los enfoques de modificación de superficie pueden no garantizar la distribución uniforme de las nano/micropartículas de los fármacos a través del área afectada. Esto puede llevar a una curación inadecuada y a una cicatrización retrasada del área afectada. Además, los enfoques no poliméricos pueden utilizarse solamente para cargar y administrar ciertos fármacos altamente lipofílicos, como el paclitaxel. Por su parte, los medicamentos lipofílicos relativamente bajos como el sirolimus pueden no cargarse con éxito en la superficie del dispositivo médico y liberarse allí utilizando los enfoques no poliméricos.

- 40 Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de un método mejorado para cargar los fármacos en la superficie de dispositivos médicos insertables y/o implantables sin utilizar polímeros y sin modificar la superficie de los dispositivos médicos insertables y/o implantables.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

La FIG. 1 ilustra un diagrama de flujo de un método de recubrimiento de un dispositivo médico de acuerdo con una forma de realización.

- 45 La FIG. 2 ilustra una imagen microscópica de una capa porosa creada en la superficie del sistema de catéter de acuerdo con el Ejemplo 2.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 50 Antes de describir en detalle las formas de realización que están de acuerdo con la invención, debe observarse que las formas de realización residen principalmente en combinaciones de etapas del método de recubrimiento de un dispositivo médico y componentes del dispositivo médico. Por consiguiente, se ha descrito que los pasos del método y los componentes incluyen solo los detalles específicos que son pertinentes para comprender las formas de realización de la invención a fin de no oscurecer la descripción con detalles que serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica que tienen el beneficio de la descripción en este documento.

- 55 En este documento, los términos "comprende", "que comprende", o cualquier otra variación de los mismos, están destinados a cubrir una inclusión no exclusiva, de modo que un proceso, método, artículo o dispositivo que comprende una lista de elementos no incluye solo esos elementos, sino que puede incluir otros

elementos no enumerados expresamente o inherentes a dicho proceso, método, artículo o dispositivo. Un elemento precedido por "comprende ... un/una" no excluye, sin más restricciones, la existencia de elementos idénticos adicionales en el proceso, método, artículo o aparato que comprende el elemento.

- 5 Además, antes de describir en detalle las formas de realización que están de acuerdo con la invención, debe observarse que todos los términos científicos y técnicos utilizados en la descripción de la invención tienen los mismos significados que entendería una persona experta en la técnica.

- 10 De acuerdo con diversas formas de realización, la invención describe un método de recubrimiento de un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 1. El dispositivo médico incluye uno o más de un dispositivo médico insertable y un dispositivo médico implantable, es decir, un stent prerregulado. Los ejemplos del dispositivo médico que no pertenecen a la invención incluyen un stent, un balón, un catéter y un implante. Alternativamente, el dispositivo médico puede ser cualquier otro dispositivo médico que puede insertarse o implantarse en un lumen corporal.

- 15 La FIG. 1 ilustra un diagrama de flujo de un método de recubrimiento de un dispositivo médico de acuerdo con una forma de realización. Tal como se ilustra en la FIG. 1, el método incluye aplicar una composición de recubrimiento sobre el dispositivo médico para formar una capa sobre el dispositivo médico en el paso 102. La composición de recubrimiento puede aplicarse sobre el dispositivo médico utilizando métodos y técnicas conocidos en la técnica. La composición del recubrimiento incluye uno o más de uno o más agentes biológicos y heparina disuelta en una mezcla de dos o más disolventes con diferentes temperaturas de evaporación. El uno o más agentes biológicos incluyen, uno o más de, pero sin limitarse a, un vehículo de fármaco, un componente sanguíneo, un fosfolípido, nanopartículas de lípidos sólidas, un lipóide, una vitamina y una molécula de azúcar.

- 25 Los ejemplos de uno o más agentes biológicos incluyen, pero no se limitan a, un esteroide, un estradiol, un ácido graso esterificado, un ácido graso no esterificado, glucosa, un inositol, L-lactato, una lipoproteína, un carbohidrato, tricálcico fosfato, fosfato de calcio precipitado, una sustancia derivada de uno de los humanos, huevos y soja, fosfolípidos 80H, fosfolípidos 90H, Lipóide S75, Lipóide E80, Intralípido 20, Lipóide EPC, Lipóide E75, un lípido obtenido de uno de huevo y soja, fosfatidilcolina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico, cardiolipina y fosfatidiletanolamina. En una forma de realización, el uno o más agentes biológicos son uno de Lipóide E80 y fosfato tricálcico.

- 30 De acuerdo con diversas formas de realización, el uno o más agentes biológicos se disuelven en una mezcla de dos o más disolventes con diferentes temperaturas de evaporación. Por ejemplo, el uno o más agentes biológicos se pueden disolver en un primer disolvente y un segundo disolvente que tienen una primera temperatura de evaporación y una segunda temperatura de evaporación, respectivamente. En una forma de realización, el uno o más agentes biológicos se pueden disolver en un primer disolvente y un segundo disolvente que tienen una primera tasa de evaporación y una segunda tasa de evaporación, respectivamente. De acuerdo con diversas formas de realización, la primera temperatura de evaporación y la primera tasa de evaporación son diferentes de la segunda temperatura de evaporación y la segunda tasa de evaporación, respectivamente. Por ejemplo, el primer disolvente puede ser un disolvente de baja evaporación o de bajo punto de ebullición en comparación con el segundo disolvente.

- 40 El uno o más disolventes incluyen disolventes en los que el uno o más agentes biológicos y el uno o más fármacos son solubles sin alteración de los efectos terapéuticos del uno o más fármacos y uno o más agentes biológicos. El uno o más disolventes incluyen, uno o más de, pero sin limitarse a, un alcohol, un metano sustituido con cloro, un etano sustituido con cloro, un éter, un éster. Los ejemplos del uno o más disolventes incluyen, pero sin limitación, metanol, etanol, alcohol isopropílico, triclorometano, tetraclorometano, tetracloroetano, tricloroetano, dimetilsulfóxido (DMSO), tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, n-propanol, dimetilformamida, dimetilacetamida. En algunas formas de realización, el uno o más disolventes incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, 1,3-propanol, 1, 4-butanol), heptano, hexano, pentano, ciclohexanona, tricloroetano, acetona, tetrahidrofurano (THF), dimetilacetamida. (DMAc), dioxano, tolueno, xileno, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), acetato de etilo, metiletilcetona (MEK) y acetonitrilo. 1-metil-2-pirrolidinona (NMP).

- 50 El uno o más disolventes se seleccionan basándose en uno o más del uno o más agentes biológicos y heparina utilizados para preparar la composición de recubrimiento. La Tabla 1 ilustra diversas combinaciones del primer disolvente y el segundo disolvente utilizado para preparar la composición de recubrimiento de acuerdo con diversas formas de realización de la invención.

TABLA 1

Primer disolvente	Segundo disolvente
Acetona	t-butil alcohol, 1-propanol, 2-propanol, etanol, tetracloruro de carbono, cloroformo, ciclohexano, 1,2-diclorometano, dimetileter, etil acetato y hexano
Diclorometano	t-butil alcohol, 1-propanol, 2-propanol, etanol, tetracloruro de carbono, cloroformo, ciclohexano, 1,2-diclorometano, dimetileter, etil acetato y hexano

Se selecciona una combinación particular del primer disolvente, el segundo disolvente y uno o más de uno o más agentes biológicos y heparina para preparar la composición de recubrimiento utilizando la Tabla 1.

- 5 La combinación particular se selecciona en función de la porosidad deseada que se creará en la capa. A continuación, se prepara la composición de recubrimiento disolviendo una cantidad predeterminada del uno o más de uno o más agentes biológicos y heparina en la mezcla del primer disolvente y el segundo disolvente. Las cantidades predeterminadas del uno o más de uno o más agentes biológicos y heparina se determinan en base a la porosidad deseada a crear en la capa. Además, también se determina un
- 10 coeficiente de concentración del primer disolvente y el segundo disolvente basándose en la porosidad deseada que se creará en la capa. Esto se ilustra en detalle junto con la descripción del Ejemplo 1.

Una vez que se prepara la composición de recubrimiento, se aplica la composición de recubrimiento sobre el dispositivo médico para formar la capa. La composición de recubrimiento se puede aplicar utilizando uno o más de, recubrimiento por pulverización, atomización, deposición de vapor químico y técnicas similares conocidas en la técnica. Alternativamente, se puede utilizar cualquier otro método o técnica adecuada conocida en la técnica para aplicar la composición de recubrimiento sobre el dispositivo médico para formar la capa sin apartarse del alcance de la invención.

- 20 El método incluye además evaporar al menos una parte de uno de entre primer disolvente y el segundo disolvente presente en la capa de la composición de recubrimiento para crear una pluralidad de poros en la capa en el paso 104. La evaporación de al menos una parte de uno de entre primer disolvente y el segundo disolvente puede evaporarse sometiendo la capa a uno o más de un proceso de evaporación, un tratamiento térmico, un procesamiento de vacío y un flujo de fluido para evaporar un primer disolvente de los dos o más disolventes. Alternativamente, uno de entre el primer disolvente y el segundo disolvente puede evaporarse a temperatura ambiente.

- 25 En una forma de realización, el primer disolvente tiene una temperatura de evaporación más baja que el segundo disolvente. En tal escenario, al menos una parte del primer disolvente se evapora de la capa creando de ese modo la pluralidad de poros en la capa. La pluralidad de poros así formados puede tener poros con un diámetro promedio que varía de 10 nm a 5000 nm. Alternativamente, la pluralidad de poros puede tener poros con un diámetro promedio que varía de 1 µm a 50 µm.

- 30 El diámetro medio de los poros depende de uno o más factores, como por ejemplo, pero sin limitarse a, una relación de concentración del primer disolvente y el segundo disolvente presente en la mezcla, el uno o más agentes biológicos presentes en las composiciones de recubrimiento, la primera temperatura de evaporación, la segunda temperatura de evaporación, la cantidad del uno o más agentes biológicos presentes en la composición de recubrimiento, y similares. En consecuencia, se puede preparar la
- 35 pluralidad de poros con varias dimensiones deseadas variando el uno o más factores sin apartarse del alcance de la invención.

A continuación, se deja secar la capa con la pluralidad de poros. Posteriormente, se depositan uno o más fármacos en la pluralidad de poros en el paso 106. El uno o más fármacos pueden depositarse en la pluralidad de poros utilizando uno o más de, aunque sin limitarse a, recubrimiento por pulverización, atomización, deposición de vapor químico y técnicas similares conocidas en la técnica.

- 40 El uno o más fármacos que pueden depositarse en la pluralidad de poros incluyen uno o más de, pero no se limitan a, un agente antiproliferativo, un agente antireestenótico, un agente antiinflamatorio, un agente antineoplásico, un agente anticoagulante, un agente antifibrina, un agente antitrombótico, un agente antimitótico, un agente antibiótico, un agente antialérgico, un antioxidante, un agente antiproliferativo, un
- 45 estrógeno, un inhibidor de la proteasa, anticuerpos, un agente inmunosupresor, un agente citostático, un agente citotóxico, un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de la prostaglandina, un suplemento dietético, una vitamina, un agente agregante antiplaquetario y células epiteliales genéticamente modificadas.

- 50 Los ejemplos de uno o más fármacos incluyen, pero no se limitan a, sirolimus, tacrolimus, paclitaxel, clobetasol, dexametasona, gesteína, heparina, beta-estadiol, rapamicina, everolimus, etilrapamicina, zotarolimus, ABT-578, Biolimus A9, docetaxel, metotrexato, azatioprina, vincristina, vinblastina, fluorouracilo, clorhidrato de doxorubicina, mitomicina, heparina sódica, heparina de bajo peso molecular, heparinoide, hirudina, argatroban, forskolina, vapirost, prostaciclina, un análogo de la prostaciclina,

dextrano, D-phe-pro-arg -clorometilcetona, dipiridamol, glicoproteína IIb/IIIa, hirudina recombinante, bivalirudina, nifedipina, colchicinas, lovastatina, nitroprusiato, suramina, un bloqueador de la serotonina, un esteroide, un inhibidor de la tioproteasa, triazolopirimidina, un óxido nítrico u óxido nítrico, un superóxido dismutasa, un superóxido dismutasa mimético, estradiol, aspirina, angiopeptina, captopril, cilazapril, lisinopril, permirolast potasio, alfa-interferón, RGD bioactivo y cualquier sal o análogo de los mismos.

Además, el uno o más fármacos se formulan como nanovehículos. De acuerdo con una forma de realización que no pertenece a la invención, el uno o más fármacos pueden formularse como uno o más de nanocristales, microcristales, microvehículos y cualquier otra forma adecuada para depositar el uno o más fármacos en la pluralidad de poros. En una forma de realización que no pertenece a la invención, el uno o más fármacos se formulan como nanocristales. Los nanovehículos incluyen los nanocristales del uno o más fármacos encapsulados con uno o más agentes biológicos. Los nanovehículos tienen un diámetro promedio que varía de 1 nm a 5000 nm. Alternativamente, los nanovehículos pueden tener dos o más diámetros medios diferentes.

De este modo, se obtiene un dispositivo médico que tiene una capa con la pluralidad de poros recubiertos en la superficie del dispositivo médico y el uno o más fármacos cargados en la pluralidad de poros. Cuando dicho dispositivo médico se coloca y expande en un sitio objetivo, el uno o más fármacos se liberan desde la pluralidad de poros. El dispositivo médico puede utilizarse para administrar el uno o más medicamentos a un sitio objetivo para tratar una o más afecciones médicas. La una o más condiciones médicas pueden incluir, pero sin limitación, trombo en un vaso sanguíneo, reestenosis, infarto agudo de miocardio y enfermedades cardiovasculares similares.

En una forma de realización que no pertenece a la invención, el dispositivo médico es un balón de catéter. La superficie exterior del balón del catéter está recubierta con la composición de recubrimiento para formar la capa. La capa se somete posteriormente a evaporación evaporando de ese modo al menos una parte de uno del primer disolvente y el segundo disolvente presente en la composición de recubrimiento. La evaporación de parte de uno del primer disolvente y el segundo disolvente da como resultado la creación de una pluralidad de poros en la capa. A continuación, los nanovehículos del uno o más fármacos se depositan en la pluralidad de poros para obtener un balón de catéter cargado con el uno o más fármacos. Cuando el balón del catéter obtenido de esta forma se coloca e infla en un sitio objetivo en un lumen corporal, la pluralidad de poros se expande. En respuesta a la expansión de la pluralidad de poros, los nanovehículos se liberan de la pluralidad de poros y los nanovehículos se transfieren al sitio objetivo.

En otra forma de realización, el dispositivo médico insertable es el stent prerregulado (un stent montado en un balón). Una superficie exterior del stent prerregulado se recubre con una composición de recubrimiento para formar la capa cuando se monta el balón en el stent. Por lo tanto, una o más partes del balón que no están cubiertas con el stent y la superficie externa del stent están recubiertas con la capa. La capa se somete posteriormente a evaporación evaporando de ese modo al menos una parte de uno del primer disolvente y el segundo disolvente presente en la composición de recubrimiento. La evaporación de la parte del primer disolvente y el segundo disolvente crea una pluralidad de poros en la capa que está presente en una o más partes del balón y la superficie exterior del stent. A continuación, los nanovehículos del uno o más fármacos se depositan en la pluralidad de poros. Por lo tanto, se obtiene un stent prerregulado cargado con los nanovehículos en la superficie externa del stent y la una o más partes del balón.

Cuando se coloca y se expande el stent prerregulado en el sitio objetivo, los nanovehículos presentes en la pluralidad de poros de la capa recubierta en la una o más partes del balón proporcionan una liberación súbita de los nanovehículos. Por su parte, los nanovehículos presentes en la pluralidad de poros de la superficie externa del stent pueden proporcionar una liberación retardada. Además, se pueden conseguir una o más coeficientes de liberación de los nanovehículos deseados variando los diámetros medios asociados con uno o más de la pluralidad de poros y los nanovehículos. Los diámetros medios asociados con uno o más de la pluralidad de poros y los nanovehículos pueden oscilar entre 10 nm y 5000 nm.

En otra forma de realización más, se agrega una solución de uno o más polímeros a la composición de recubrimiento preparada tal como se describe en la FIG. 1. En dicho escenario, la solución de uno o más polímeros se prepara disolviendo el uno o más polímeros en la mezcla de dos o más disolventes con diferentes temperaturas de evaporación. Por lo tanto, se obtiene una composición de recubrimiento que contiene el uno o más polímeros y el uno o más de uno o más agentes biológicos y heparina. A continuación, dicha composición de recubrimiento se utiliza para revestir el dispositivo médico tal como se describe en la FIG. 1 para crear una capa porosa.

El uno o más polímeros utilizados para crear dicha capa porosa pueden incluir, por ejemplo, pero sin limitarse a, un homopolímero; un copolímero de glicolida y láctida; un copolímero de carbonato de trimetileno; e-caprolactona y polidioxanona; Poli (ácido glicólico) (PGA); Poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA); Poli (etilenglicol) (PEG); Poliglactina; Poligliconato; Polidioxanona; Poliglecaptopona; Poliglicolida; Polilactida; Polihidroxibutirato; Poli (Glicolida-E-Caprolactona); Poli (carbonato de trimetileno de glicolida); Copolímero poli (ácido L-láctico) - L-lisina; Poliarilatos a base de tirosina; Poliminocarbonatos; Policarbonatos; Poli (D; L-lactida-uretano); Poli (ésteramida); Poli-P-Dioxanona; ácido hialurónico; quitina;

quitosano; Ácido poli-L-glutámico; Poli-L-lisina; Polifosfaceno; Poli [bis (carboxilatophenoxy) fosfaceno] y cualquier combinación de los mismos. Alternativamente, se puede utilizar cualquier otro polímero biocompatible para crear la capa de polímero sin apartarse del alcance de la invención.

Por su parte, los dos o más disolventes presentes incluyen, por ejemplo, pero sin limitarse a, un alcohol, un metano sustituido con cloro, un etano sustituido con cloro, un éter, un éster. Los ejemplos de los dos o más disolventes incluyen, pero no están limitados a, metanol, etanol, alcohol iso - propílico, triclorometano, tetraclorometano, tetracloroetano, trocloroetano, dimetilsulfóxido (DMSO), tricoloetilina, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, n -propanol, dimetilformamida, dirietilacetamida. En algunas formas de realización, el uno o más disolventes incluyen alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, n-propanol, iso-propanol, n-butanol, iso-butanol), heptano, hexano, pentano, ciclohexanona, tricloroetano, acetona, tetrahidrofurano (THF).), dimetilacetamida (DMAc), dioxano, tolueno, xileno, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), acetato de etilo, metiletilcetona (MEK), acetonitrilo y 1-metil-2-pirrolidinona (NMP).

En una forma de realización, el uno o más polímeros y uno o más de uno o más agentes biológicos y heparina se disuelven en los dos o más disolventes con diferentes temperaturas de evaporación para obtener una composición de recubrimiento. La composición de recubrimiento preparada de esta forma se utiliza a continuación para crear una capa porosa sobre la superficie del dispositivo médico tal como se describe en la FIG. 1.

De acuerdo con diversas formas de realización, la invención también proporciona un dispositivo médico preparado de acuerdo con los métodos de la invención. El dispositivo médico incluye uno o más de, pero no se limita a, un dispositivo médico insertable y un dispositivo médico implantable. Los ejemplos del dispositivo médico incluyen, pero no se limitan a, un stent, un balón, un stent prerregulado, un catéter y un implante. Alternativamente, el dispositivo médico puede ser cualquier otro dispositivo médico que pueda insertarse o implantarse en un lumen corporal sin apartarse del alcance de la invención. En una forma de realización, el dispositivo médico es un balón de catéter. En otra forma de realización, el dispositivo médico es un stent. En otra forma de realización más, el dispositivo médico es un stent prerregulado.

El dispositivo médico incluye una superficie. La superficie del dispositivo médico está recubierta con una capa que incluye uno o más agentes biológicos. La capa incluye además una pluralidad de poros. La pluralidad de poros tiene uno o más fármacos depositados en su interior.

En otra forma de realización, el dispositivo médico incluye una capa revestida en la superficie del dispositivo médico. La capa incluye uno o más polímeros y uno o más de uno o más agentes biológicos y heparina. La capa incluye además una primera pluralidad de poros. La pluralidad de poros incluye un fármaco depositado en la pluralidad de poros.

Ejemplo 1:

Preparación de composiciones de recubrimiento de acuerdo con las formas de realización de la invención

Preparación de la composición de recubrimiento 1: el Lipoide E80 se disolvió en 80 ml de acetona o diclorometano para obtener la Solución 1. Después de la disolución completa de Lipoide E80, se añadieron 20 ml de iso-propanol a la Solución 1. La solución 1 se agitó bien y se almacenó en un matraz de medición estándar (SMF) de color ámbar estanco al aire como composición de recubrimiento 1.

Preparación de la composición de recubrimiento 2: Se disolvió heparina benzalconio en 80 ml de acetona o diclorometano para obtener la solución 2. La heparina benzalconio se disolvió en 20 ml de isopropanol para obtener una solución de heparina benzalconio. La solución de Heparina benzalconio se añadió a la solución 2 para obtener la composición de recubrimiento 2. La composición de recubrimiento 2 obtenida de esta forma se agitó bien y se almacenó bajo refrigeración en un SMF hermético al aire de color ámbar.

Preparación de la solución de sirolimus: se disolvió sirolimus en acetona para obtener una solución de sirolimus. La solución de sirolimus se agitó bien y se almacenó bajo refrigeración en un SMF hermético de color ámbar.

Preparación de la solución de ácido poliglicólico (PGA): se disolvió PGA en 80 ml de diclorometano y se añadieron de 10 a 20 ml de acetato de etilo a la solución resultante. La solución resultante de PGA se agitó bien y se almacenó.

Ejemplo 2:

Método de recubrimiento de un dispositivo médico con una capa (porosa) compuesta por agentes biológicos.

Se utilizó el catéter Yangtze μ PTCA (en lo sucesivo denominado "sistema de catéter") para el recubrimiento. El sistema de catéter se montó en el mandril de una máquina de recubrimiento. Se introdujeron 2 ml de la composición de recubrimiento 1 en el depósito de la máquina de recubrimiento. El sistema de catéter se expuso a la boquilla de la máquina de recubrimiento y la composición de recubrimiento 1 se pulverizó sobre el sistema de catéter. La temperatura ambiente se mantuvo a 20 °C para controlar la evaporación de acetona o diclorometano. A continuación, el sistema de catéter se mantuvo en vacío durante 1 a 5 horas a 45 °C a 60 °C para la formación porosa utilizando la evaporación del segundo disolvente. El intervalo de tiempo de vacío, evaporación y temperatura se variaron según las necesidades. De esta manera, se obtuvo un sistema de catéter recubierto con una capa porosa de Lipoide E80. Posteriormente, el sistema de catéter seco recubierto con la capa porosa de Lipoide E80 se pulverizó de nuevo con la solución de sirolimus preparada en el Ejemplo 1 usando la máquina de recubrimiento. El sistema de catéter pulverizado de esta forma con la solución de sirolimus se dejó secar en vacío a 30 °C durante 20 minutos. El sistema de catéter obtenido de esta forma contenía la capa porosa de Lipoide E80, en donde los cristales de sirolimus se depositan en los poros de la capa porosa. La FIG. 2 ilustra una imagen de SEM de alta resolución de una capa porosa creada en la superficie del sistema de catéter de acuerdo con el Ejemplo 2.

Ejemplo 3:

Método de recubrimiento de un dispositivo médico con una capa (porosa) compuesta de heparina.

Se utilizó el catéter Yangtze μ PTCA (en lo sucesivo denominado "sistema de catéter") para revestir un dispositivo médico. El sistema de catéter se montó en el mandril de una máquina de recubrimiento. Se añadieron 2 ml de composición de recubrimiento 2 al depósito de la máquina de recubrimiento. El sistema de catéter se expuso a una boquilla de la máquina de recubrimiento y la composición de recubrimiento 2 se pulverizó sobre el sistema de catéter. La temperatura ambiente se mantuvo a 20 °C para controlar la evaporación de acetona o diclorometano. A continuación, el sistema de catéter se mantuvo en vacío durante 1 a 5 horas a 45 °C a 60 °C para la formación porosa utilizando la evaporación del segundo disolvente. El intervalo de tiempo del vacío, la evaporación y la temperatura se variaron según las necesidades. Se obtuvo así un sistema de catéter recubierto con una capa porosa de heparina benzalconio. Posteriormente, el sistema de catéter seco recubierto con la capa porosa de Heparina benzalconio se pulverizó de nuevo con la solución de sirolimus preparada en el Ejemplo 1 utilizando la máquina de recubrimiento. El sistema de catéter pulverizado de esta forma con la solución de sirolimus se dejó secar en vacío a 30 °C durante 20 minutos. El sistema de catéter obtenido de esta manera contenía la capa porosa de heparina benzalconio, en la que se depositaron cristales de sirolimus en los poros de la capa porosa.

Ejemplo 4:

Método de recubrimiento de un dispositivo médico con una mezcla de polímero y un agente biológico.

Se utilizó el catéter Yangtze μ PTCA (en lo sucesivo denominado "sistema de catéter") para el recubrimiento. La solución 1 y la solución de PGA preparada de acuerdo con el ejemplo 1, se mezclaron para obtener una mezcla. El sistema de catéter se expuso a una boquilla de una máquina de recubrimiento y la mezcla se pulverizó sobre el sistema de catéter. La temperatura ambiente se mantuvo a 20 °C para controlar la evaporación de acetona o diclorometano. A continuación, el sistema de catéter se mantuvo en vacío durante 1 a 5 horas a 45 °C a 60 °C. El intervalo de tiempo de evaporación al vacío y la temperatura variaron según las necesidades. Se obtuvo así un sistema de catéter recubierto con una capa porosa de Lipoide E80 y polímero (PGA). Posteriormente, el sistema de catéter seco recubierto con la capa porosa de Lipoide E80 se pulverizó de nuevo con la solución de sirolimus preparada en el Ejemplo 1 utilizando la máquina de recubrimiento. El sistema de catéter pulverizado de esta forma con la solución de sirolimus se dejó secar en vacío a 30 °C durante 20 minutos. El sistema de catéter obtenido de esta forma contenía un sirolimus depositado en la capa porosa de Lipoide E80 y el polímero.

Diversas formas de realización de la invención proporcionan un método para revestir un dispositivo médico de manera que un fármaco se deposita en poros en una capa revestida en los dispositivos médicos. Esto facilita la reducción de la pérdida del fármaco durante el tránsito del dispositivo médico a un sitio objetivo. Además, el fármaco puede cargarse en el dispositivo médico sin utilizar un polímero y sin modificar la superficie del dispositivo médico. Por lo tanto, los efectos secundarios asociados con el uso de los polímeros para cargar el fármaco en el dispositivo médico pueden minimizarse.

Reivindicaciones

1. Un método para revestir un dispositivo médico, en que dicho dispositivo médico es un stent montado en un balón, en que el stent comprende una superficie exterior, en que el método comprende:

aplicar una composición de recubrimiento sobre una o más partes del balón que no están cubiertas por el stent y en la superficie del stent para formar una capa sobre el dispositivo médico, en que la composición de recubrimiento comprende al menos uno de al menos un agente biológico y heparina disuelta en una mezcla de un primer disolvente y un segundo disolvente, en que el primer disolvente y el segundo disolvente tienen diferentes temperaturas de evaporación;

evaporar al menos una parte de uno del primer disolvente y el segundo disolvente presente en la composición de recubrimiento para crear una pluralidad de poros en la capa; y

depositar al menos un fármaco en la pluralidad de poros, en que al menos un fármaco se formula como nanovehículos.

2. El método de la reivindicación 1, en que al menos un agente biológico se selecciona de al menos uno de un vehículo de fármaco, un componente sanguíneo, un fosfolípido, nanopartículas de lípidos sólidos, un lípido, una vitamina y una molécula de azúcar.

3. El método de la reivindicación 1, en que al menos uno del primer disolvente y el segundo disolvente se selecciona de al menos uno de metanol, etanol, alcohol isopropílico, un clorometano, triclorometano y tetraclorometano, dimetilformamida, acetato de etilo, un éter de bajo punto de ebullición y un éster de bajo punto de ebullición.

4. El método de la reivindicación 1, en que los nanovehículos del al menos un fármaco comprenden al menos un fármaco encapsulado con al menos un agente biológico.

5. El método de la reivindicación 4, en que el al menos un fármaco se selecciona de al menos uno de entre un agente antiproliferativo, un agente antirestenótico, un agente antiinflamatorio, un agente antineoplásico, un agente anticoagulante, un agente anti-fibrina, un agente antitrombótico, un agente antimitótico, un agente antibiótico, un agente antialérgico, un antioxidante, un agente antiproliferativo, un estrógeno, un inhibidor de la proteasa, anticuerpos, un agente inmunosupresor, un agente citostático, un agente citotóxico, un bloqueador de los canales de calcio, un inhibidor de la fosfodiesterasa, un inhibidor de la prostaglandina, un suplemento dietético, una vitamina, un agente agregante antiplaquetario y células epiteliales genéticamente modificadas.

6. El método de la reivindicación 4, en que el al menos un agente biológico se selecciona de al menos uno de un vehículo de fármaco, un componente sanguíneo, un fosfolípido, nanopartículas lipídicas sólidas, un lípido, una vitamina y una molécula de azúcar.

7. El método de la reivindicación 4, en que el diámetro medio de los nanovehículos del al menos un fármaco varía de 10 nm a 1000 nm.

8. El método de la reivindicación 1, en que la composición de recubrimiento comprende además al menos un polímero.

9. El método de la reivindicación 8, en que el al menos un polímero es al menos uno de un homopolímero; un copolímero de glicolida y láctida; un copolímero de carbonato de trimetileno; ε-caprolactona y polidioxanona; ácido Poli-glicólico (PGA); Poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA); Poli (etilenglicol) (PEG); Poliglactina; Poligliconato; Polidioxanona; Poliglecaprone; Poliglicolida; Polilactida; Polihidroxibutirato; Poli (Glicolida-ε-Caprolactona); Poli (carbonato de trimetileno de glicolida); Copolímero de poli (ácido L-láctico-L-lisina); Poliarilatos a base de tirosina; Poliminocarbonatos; Policarbonatos; Poli (D; L-lactida-uretano); Poli (ésteramida); Poly-P-Dioxanone; ácido hialurónico; quitina; quitosano; Ácido poli-L-glutámico; Poli-L-lisina; Polifosfaceno; Poli [bis (carboxilatophenoxi) fosfaceno] y combinaciones de los mismos.

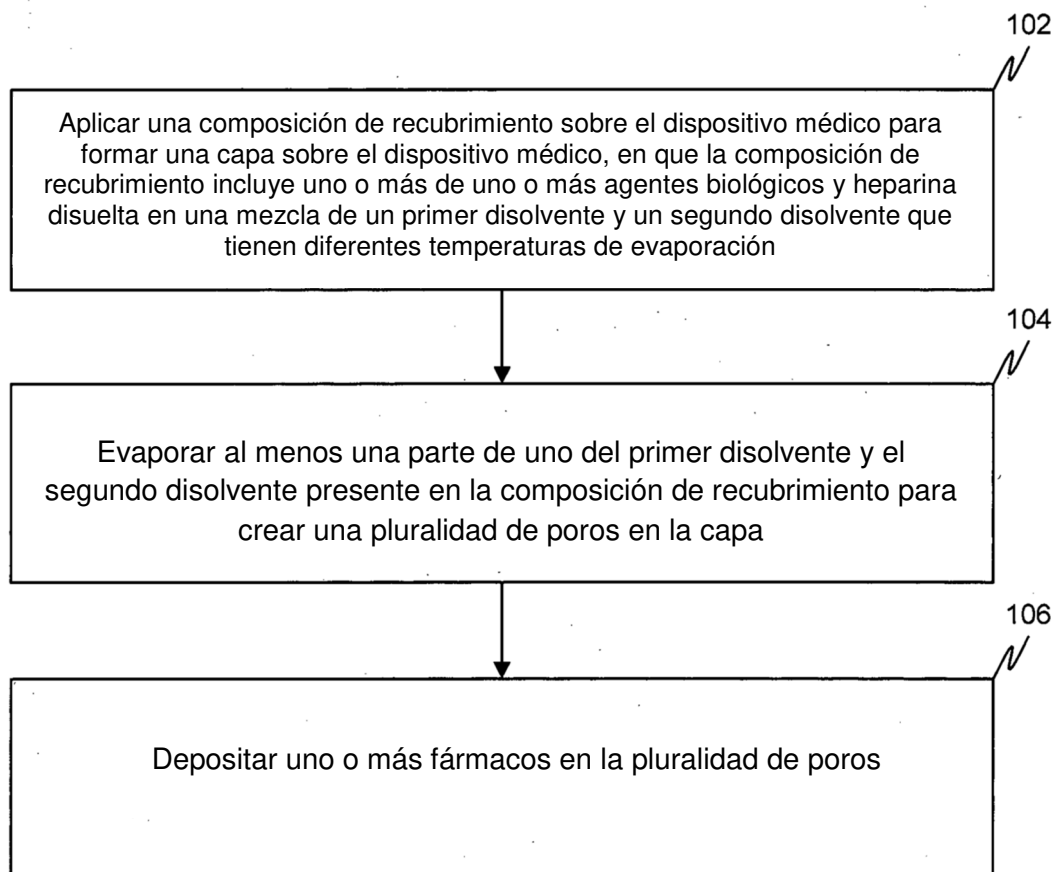


FIG. 1

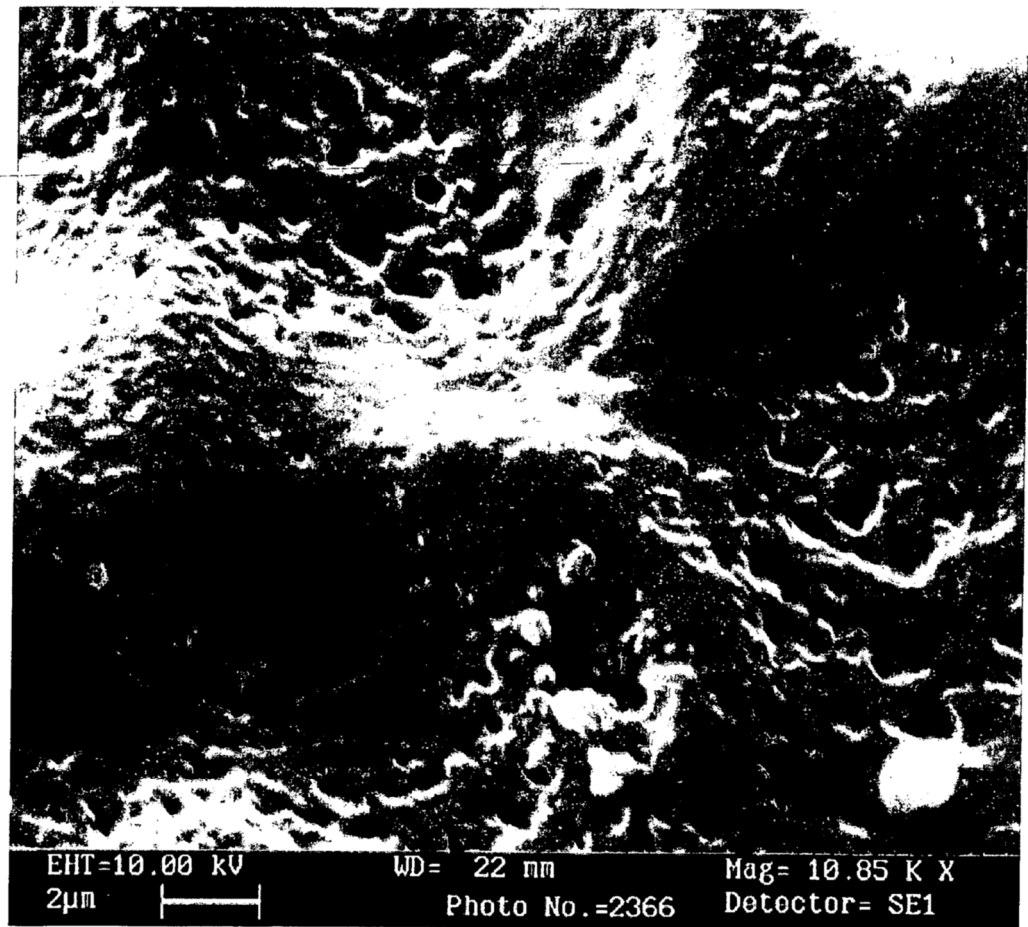


Figura 2