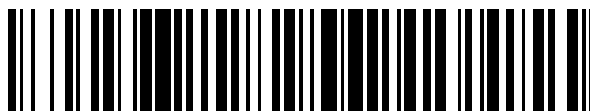


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 823**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

A61L 29/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027253**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152360**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14717612 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2019 EP 2968252**

54 Título: **Materiales compuestos porosos con cristales de paclitaxel**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361786244 P
13.03.2014 US 201414210162

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2020

73 Titular/es:

W. L. GORE & ASSOCIATES, INC. (100.0%)
555 Paper Mill Road
Newark, DE 19711, US

72 Inventor/es:

CLEEK, ROBERT, L.;
CULLY, EDWARD, H.;
DRUMHELLER, PAUL, D.;
LI, MEI y
TRAYLOR, PETER, D.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 744 823 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

Materiales compuestos porosos con cristales de paclitaxel

Campo de la descripción

5 La descripción se refiere a materiales compuestos que comprenden sustratos que tienen cristales de fármaco orientados de hábito de alta relación de aspecto. En particular, la descripción se refiere a dichos materiales compuestos, sus métodos de preparación, dispositivos que comprenden dichos materiales compuestos y sus métodos de uso, por ejemplo, usos para el tratamiento de enfermedades vasculares. También se describen cristales de paclitaxel huecos de alta relación de aspecto.

Antecedentes de la descripción

10 Las enfermedades vasculares, tales como la arterioesclerosis, oclusión de las arterias y restenosis, son una causa principal de mortalidad y morbilidad humana. Las enfermedades vasculares surgen de una variedad de causas y, en algunos casos, requieren intervención quirúrgica o endovascular. El trauma al sistema vascular también puede requerir intervención quirúrgica para tratar la anatomía traumatizada. Un tratamiento común para la enfermedad vascular es el contacto a corto o largo plazo de un tejido con un dispositivo médico endovascular, tal como un balón o un stent,
15 respectivamente, que está revestido con un fármaco que previene o reduce la enfermedad vascular en el sitio de contacto. Después del contacto del dispositivo médico endovascular con un tejido vascular enfermo, el fármaco se eluye desde el dispositivo médico endovascular hacia el tejido circundante en el sitio de contacto, de este modo se trata la enfermedad vascular a nivel local, en lugar de sistémico. El contacto a largo plazo, por ejemplo, implantación de dispositivos médicos endovasculares, que incluyen injertos vasculares, los stent-injertos y los stents, y el contacto
20 a corto plazo de dispositivos médicos vasculares, que incluyen los balones a base de catéter, a menudo se realizan para tratar enfermedades vasculares y trauma vascular.

Las enfermedades vasculares adicionales o los traumatismos vasculares que pueden requerir intervención quirúrgica o endovascular incluyen, pero sin limitación, lesión vascular, intervención profiláctica vascular, flebitis, hiperplasia intimal, placas vulnerables, placas carotídeas, placa coronaria, placa vascular, placa periférica, enfermedad
25 aneurismática., disecciones vasculares, placas ateroscleróticas, lesiones ateroscleróticas, infección vascular, estenosis, restenosis y sepsis vascular.

A menudo se prefiere el tratamiento de la enfermedad vascular a nivel local, en lugar de sistémico. La administración sistémica de fármacos puede producir efectos secundarios no deseados, en comparación con la administración local de un fármaco a un tejido blanco para tratar la enfermedad vascular. La utilización de un dispositivo médico
30 endovascular revestido con fármacos se ha convertido en una técnica estándar en el tratamiento de la enfermedad vascular.

Los balones liberadores de fármacos (DEB) son un ejemplo de un dispositivo médico endovascular revestido con fármacos. La literatura describe el uso de DEB para el tratamiento de enfermedades vasculares, que incluyen la enfermedad de la arteria coronaria y la enfermedad de la arteria periférica (ver, por ejemplo, la Patente U.S. Núm.
35 5.102.402, concedida a Dror et al.). Dror et al describen la colocación de un DEB en el lumen de un vaso sanguíneo para tratar la pared del vaso, inflar el balón y poner en contacto con la superficie del balón con la pared del vaso luminal para administrar un fármaco a la pared del vaso sanguíneo. La dosificación del fármaco en el sitio de tratamiento usando los DEB puede ser muy variable e impredecible inmediatamente después de la implantación, y los niveles locales de fármaco en el tejido vascular pueden ser muy variables e impredecibles durante un tiempo prolongado. Por
40 lo tanto, es deseable tener dispositivos médicos implantables mejorados y métodos para tratar enfermedades vasculares que sean confiables y reproducibles en la dosificación de fármacos.

Los fármacos que se usan para tratar la enfermedad vascular incluyen fármacos antiproliferativos, antiplaquetarios o anticoagulantes. Un ejemplo de un fármaco antiproliferativo para el tratamiento de la enfermedad vascular, a través de su elución de un dispositivo médico endovascular revestido, es el paclitaxel.

45 El paclitaxel es una molécula pequeña aislada originalmente de las agujas y la corteza del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*). Se ha demostrado que el paclitaxel es particularmente exitoso para el tratamiento de la enfermedad vascular a través de su liberación desde un dispositivo médico endovascular revestido. El papel del paclitaxel en el tratamiento de la enfermedad vascular se debe a su capacidad para unir y estabilizar los microtúbulos celulares, de este modo se evita la migración, mitosis e hiperproliferación de las células del músculo liso vascular, fibroblastos y
50 células inmunes circulantes.

El paclitaxel y otros fármacos para el tratamiento de la enfermedad vascular presentan varios problemas cuando se usan para revestir dispositivos médicos endovasculares y cuando se usan para la liberación local del dispositivo médico endovascular revestido a un tejido circundante. El paclitaxel es escasamente soluble en agua o fluidos biológicos tales como la sangre, y tiene una ventana terapéutica relativamente estrecha. Por lo tanto, aunque los dispositivos médicos endovasculares que eluyen paclitaxel se usan para el tratamiento de enfermedades vasculares,
55 no son completamente efectivos debido a la falta de robustez del revestimiento y a las consideraciones de elución del fármaco.

- Por ejemplo, el fármaco, en primer lugar, se debe eluir del dispositivo médico endovascular revestido hacia el tejido circundante durante el tiempo de contacto, ya sea a contacto corto o largo plazo. El fármaco eluido se debe transferir a las células que revisten el vaso enfermo, en lugar de ser arrastradas por la sangre que fluye. Finalmente, el fármaco debe estar disponible para las células durante un período de tiempo suficiente, y en un rango de concentración apropiado, para ejercer sus efectos farmacológicos al mismo tiempo que minimizar sus efectos secundarios. Además, el revestimiento del fármaco debe cumplir con ciertas necesidades clínicas y de fabricación para ser un tratamiento efectivo y comercialmente viable para la enfermedad vascular. La forma polimorfa del paclitaxel, junto con las características del sustrato, puede influir en el grado de robustez del revestimiento y las características de elución del fármaco.
- Se sabe que el paclitaxel existe como varios polimorfos cristalinos y polimorfos de solvato o hidrato (es decir, una forma cristalina con cantidades estequiométricas o no estequiométricas de disolvente o agua); la más estudiada es una forma amorfa, una forma cristalina anhidra y una forma cristalina dihidratada. Los tres polimorfos se han utilizado como revestimientos en dispositivos médicos para el tratamiento local de enfermedades vasculares. Estos polimorfos tienen numerosas formas físicas, conocidas en la técnica como hábitos, que incluyen agujas, placas, columnas, partículas irregulares, esferas, etc. La capacidad del paclitaxel para disolverse (es decir, entrar en disolución) en un fluido acuoso o biológico depende del polimorfo y el hábito, así como su biodisponibilidad y propiedades mecánicas. La preparación y estructura física de varios polimorfos de paclitaxel se han descrito previamente (por ejemplo, SH Pyo, *Drying Technology*, 25, 1759, 2007; JW Yoon, *Korean J Chem Eng*, 28, 1918, 2011; Patente U.S. N° 6.858.644 de Benigni et al.).
- El paclitaxel en su polimorfo amorfo se puede caracterizar por una falta de cristalinidad, medida por calorimetría diferencial de barrido (DSC), difracción de rayos X (XRD) y otras técnicas conocidas en la técnica. El paclitaxel amorfo se puede preparar, entre otras cosas, por evaporación del disolvente a partir de soluciones que comprenden disolventes bajos o no polares tal como diclorometano (por ejemplo, Yoon, op. Cit.; JH Lee, *Bull Korean Chem Soc*, 22, 925, 2001). La técnica describe paclitaxel amorfo que típicamente toma la forma de cristales, partículas finas irregulares o partículas similares a uvas. El paclitaxel amorfo es más soluble en disolventes y aceites farmacéuticos orgánicos, tal como los poliglicoles que comprenden poloxámero, para usar como formulación líquida.
- El paclitaxel en su polimorfo cristalino anhidro se caracteriza por una temperatura de fusión de aproximadamente 223 °C, medida por DSC. El paclitaxel cristalino anhidro se puede preparar, entre otras cosas, mediante precipitación de un disolvente orgánico tal como acetona, en un no disolvente orgánico miscible tal como acetato de etilo. El paclitaxel cristalino anhidro también se puede preparar adicionalmente, entre otras cosas, mediante recristalización en un disolvente orgánico polar tal como alcohol, acetona o acetonitrilo. El paclitaxel cristalino anhidro tiene un espectro XRD único y un espectro FTIR único.
- El paclitaxel en su polimorfo cristalino dihidrato se caracteriza por una pérdida de agua después del calentamiento según lo medido por análisis gravimétrico térmico, y por varios picos endotérmicos a 70-140 °C según lo medido por DSC. El paclitaxel cristalino dihidratado se puede preparar, entre otras cosas, por precipitación de un disolvente orgánico miscible en agua, tal como la acetona, en un disolvente no acuoso, tal como agua. El paclitaxel cristalino dihidratado tiene un espectro XRD único y un espectro FTIR único, distinto del polimorfo anhidro. El hábito típico del paclitaxel cristalino dihidratado es agregados en forma de aguja (acicular) regulares y los agregados en forma de placa regulares. El paclitaxel cristalino dihidratado tiene típicamente menor solubilidad aparente en medios acuosos de los tres polimorfos.
- Varias referencias discutidas brevemente a continuación describen varios usos de paclitaxel en combinación con dispositivos médicos endovasculares.
- El paclitaxel se ha revestido en la microestructura de los dispositivos médicos endovasculares, tales como injertos vasculares que comprenden ePTFE poroso, usando un proceso de evaporación de disolvente (B.H. Lee, "Paclitaxel-coated polytetrafluoroethylene expanded haemodialysis graft inhibit neointimal hyperplasia in porcine model of graft stenosis," *Nephrol Dial Transplant*, 21, 2432, 2006). Como se describe en la referencia, el paclitaxel se cargó en injertos vasculares de ePTFE utilizando un procedimiento de inmersión. Brevemente, el paclitaxel seco se disolvió en acetona a 2 mg/ml o 10 mg/ml, y los injertos vasculares de ePTFE se sumergieron verticalmente en estas soluciones y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. Los injertos vasculares de ePTFE cargados con paclitaxel posteriormente se secaron y se mantuvieron al vacío durante una noche para eliminar completamente el disolvente. No se dieron enseñanzas sobre un hábito de alta relación de aspecto del cristal de paclitaxel adherente al injerto vascular, ni cómo facilitar la proyección o extensión de un hábito de alta relación de aspecto de cristal de paclitaxel desde o hacia el injerto vascular de ePTFE. Por ejemplo, ver el Ejemplo 12 infra y que se muestra en la Figura 12A infra, en el que el disolvente de acetona produjo un revestimiento liso y vítreo en un ejemplo de la presente divulgación.
- La Publicación de Patente U.S. Núm. 2010/0268321 a McDermott et al. enseña un dispositivo médico implantable que tiene un polímero poroso (por ejemplo, ePTFE, etc.) y cristales formados dentro de los poros del polímero poroso. Los cristales pueden ser paclitaxel. Sin embargo, no se dieron enseñanzas a un hábito de alta relación de aspecto del cristal de fármaco incrustado dentro del polímero poroso o el dispositivo médico, ni cómo facilitar la proyección de un hábito alta relación de aspecto del cristal de fármaco con respecto al sustrato.

5 La patente U.S. Núm. 6.827.737 de Hill et al. enseña un dispositivo implantable hecho de un material compuesto que es una estructura tubular de múltiples capas que es particularmente adecuada para su uso como endoprótesis o injerto vascular. La prótesis incluye al menos un tubo de politetrafluoroetileno (PTFE) extrudido. Además, la prótesis incluye un segundo tubo de un material polimérico diseñado para regular la administración de un fármaco asociado con la prótesis al sitio de implantación. El fármaco se puede encapsular dentro del polímero. El fármaco puede ser paclitaxel. No se dieron enseñanzas sobre un cristal de fármaco que tiene un hábito de alta relación de aspecto que se proyecta desde un polímero poroso o un dispositivo médico, ni se extiende al menos parcialmente en un polímero poroso o un dispositivo médico.

10 La publicación de Patente U.S. Núm. 2011/0015664 de Kangas et al. enseña un balón que eluye fármaco en el que el paclitaxel se reviste en una forma amorfa sobre una superficie del balón que comprende el polímero Pebax®, y posteriormente el paclitaxel amorfo se convierte en una forma cristalina deseada en una etapa de recocido que hace crecer el fármaco cristalino en el revestimiento in situ en el balón. El recocido por vapor de un revestimiento de paclitaxel amorfo integral continuo da como resultado una cristalización en estado sólido (o semisólido) del fármaco que lleva a revestimientos cristalinos con los cristales orientados paralelos a la superficie del balón y un empaquetamiento de cristal robusto. Como punto de contraste, esta referencia también muestra una imagen de una sección transversal de un balón de la técnica anterior en una configuración plegada que muestra pequeños cristales en forma de barras en el área del pliegue, pero muestran muy poca asociación con la superficie y parece que han crecido para llenar libremente el espacio vacío debajo de los pliegues del balón, con muchos cristales que se extienden hacia afuera, en lugar de ser paralelos a la superficie. No se dieron enseñanzas sobre un hábito de alta relación de aspecto del cristal de fármaco que se proyecta a partir de un polímero poroso, ni un hábito de alta relación de aspecto del cristal de fármaco que se extiende a un polímero poroso.

15 La publicación de patente U.S. Núm. 2010/0272773 de Kangas et al. enseña un proceso para un dispositivo médico, un balón de angioplastia, que tiene un revestimiento de fármaco sobre el mismo, en el que el fármaco tiene una pluralidad de formas morfológicas características, en el que el proceso se controla para producir una relación predeterminada de dichas formas morfológicas en el dispositivo. La muestra de 20/80 THF/EtOH muestra cristales de paclitaxel en forma de abanico bien formados que cubren el balón. La muestra de 40/60 THF/EtOH muestra cristales diferenciados en forma de barra. El proceso de recocido es efectivo para convertir el revestimiento DEB de paclitaxel amorfo en forma cristalina. No se dieron enseñanzas sobre un hábito de alta relación de aspecto de cristal de fármaco que se proyecta a partir de un polímero poroso, o un hábito de alta relación de aspecto del cristal de fármaco que se extiende a un polímero poroso.

20 Muchos tratamientos endovasculares requieren una cantidad suficiente de adhesión de la partícula del fármaco al sustrato del dispositivo para resistir la fabricación y la administración, pero también se separan fácilmente del sustrato del dispositivo después del contacto con el sitio de tratamiento a la superficie del tejido. Por lo tanto, puede ser beneficioso un revestimiento de fármaco con una robustez mejorada y una fijación adecuada para permanecer mayormente intacto durante el manejo y las manipulaciones de fabricación y durante los procedimientos médicos, pero separado después del contacto con el tejido. Además, también pueden ser beneficiosos dichos revestimientos de fármaco que también reducen la degradación o la epimerización del fármaco.

Sumario de la descripción

25 La presente divulgación está dirigida a materiales compuestos que comprenden hábitos de alta relación de aspecto de cristales de paclitaxel que se extienden al menos parcialmente en un sustrato poroso y que se proyectan desde un sustrato en un ángulo de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°. La presente divulgación está dirigida a dispositivos médicos, tales como balones médicos, que comprenden dicho material compuesto. Dicho material compuesto puede ser robusto y proporcionar una fijación mejorada durante la fabricación y durante el uso del dispositivo. El material compuesto descrito se puede usar para el tratamiento local de la enfermedad vascular. También se describen cristales de paclitaxel con un hábito acicular hueco.

30 De acuerdo con un aspecto de la descripción, un material compuesto comprende una pluralidad de cristales de paclitaxel con alta relación de aspecto que se extiende al menos parcialmente en dicho sustrato poroso y que se proyecta desde un sustrato poroso en un ángulo de al menos 20 a 90 grados con respecto al sustrato. En varias realizaciones, el sustrato es un sustrato polimérico. En varias realizaciones, el sustrato comprende una microestructura porosa, que opcionalmente puede comprender fibrillas interconectadas o nodos interconectados por fibrillas. En varias realizaciones, al menos algunos de la pluralidad de cristales de paclitaxel pueden definir un lumen que se extiende a lo largo de la longitud de un cristal de paclitaxel. En varias realizaciones, algunos de la pluralidad de cristales de paclitaxel pueden contener un segundo material ubicado en el lumen. En varias realizaciones, el segundo material es al menos uno de menor soluble o más soluble en un ambiente acuoso que los cristales de paclitaxel. En varias realizaciones, el lumen se puede sellar. En varias realizaciones, la pluralidad de cristales de paclitaxel puede ser acicular. En varias realizaciones, los cristales de alta relación de aspecto pueden tener una relación tal que una dimensión mayor es al menos cuatro veces la dimensión menor. En varias realizaciones, el sustrato comprende una pluralidad de cristales diferenciados. En varias realizaciones, el sustrato comprende una pluralidad de agregados de cristal. En varias realizaciones, el sustrato comprende ePTFE. En varias realizaciones, el ePTFE se puede revestir con al menos uno de PVA, PEI, y PVP. En varias realizaciones, el sustrato se puede modificar por al menos uno de tratamiento de plasma, tratamiento de corona, y tratamiento con tensioactivo. En varias realizaciones, la mayor parte

de la pluralidad de cristales de paclitaxel de alta relación de aspecto comprende una punta aplanada. En varias realizaciones, la mayor parte de la pluralidad de cristales de paclitaxel de alta relación de aspecto comprende una punta dentada.

5 De acuerdo con otro aspecto de la descripción, un procedimiento de preparación de un material compuesto que comprende un sustrato poroso y un cristal de paclitaxel de hábito de alta relación de aspecto, de modo que los cristales estén al menos parcialmente extendidos en el sustrato y se proyecten desde el sustrato en un ángulo de aproximadamente 20 a 90 grados con respecto al sustrato y que comprende las etapas de preparar una solución de paclitaxel en el disolvente orgánico, en el que el disolvente orgánico es capaz de humedecer el sustrato; aplicar la solución al sustrato poroso; y hacer que el disolvente se evapore para formar el cristal de paclitaxel. En varias realizaciones, el sustrato puede comprender un nodo y una microestructura de fibrillas o una microestructura de fibrillas interconectadas. En varias realizaciones, el sustrato puede comprender ePTFE. En varias realizaciones, el cristal de paclitaxel puede ser un cristal acicular hueco. En varias realizaciones, el disolvente orgánico comprende metanol. En varias realizaciones, el procedimiento puede comprender además la etapa de tratar el material compuesto con al menos uno de recocido de disolvente, recocido de vapor y recocido térmico. En varias realizaciones, la aplicación de la solución puede comprender al menos uno de pipeteo, inmersión y pulverización. En varias realizaciones, el procedimiento puede comprender además la etapa de aplicar un no disolvente, en el que el no disolvente comprende al menos uno de agua y acetato de etilo. En varias realizaciones, el sustrato poroso puede formar una superficie de un dispositivo médico. En varias realizaciones, el dispositivo médico puede ser un dispositivo basado en catéter.

20 También se describe un procedimiento para tratar una enfermedad localmente que puede comprender las etapas de expandir radialmente un dispositivo médico desde un primer diámetro a un segundo diámetro, en el que el dispositivo médico comprende un sustrato y el sustrato se pone en contacto con un tejido después de la expansión, en el que el sustrato comprende un sustrato polimérico que comprende una pluralidad de cristales de paclitaxel de alta relación de aspecto que se extienden al menos parcialmente en el sustrato y se pueden proyectar al menos parcialmente desde el sustrato en un ángulo de al menos 20 a 90 grados con respecto al sustrato. En varias realizaciones, el sustrato puede comprender un excipiente ubicado sobre o dentro del mismo. En varias realizaciones, al menos una porción de la pluralidad de cristales de paclitaxel de alta relación de aspecto puede penetrar en el tejido.

30 De acuerdo con otro aspecto de la descripción, un cristal de paclitaxel puede comprender paclitaxel que tiene un hábito de cristal hueco. En varias realizaciones, el hábito del cristal hueco es acicular. En varias realizaciones, el hábito de cristal hueco se puede llenar al menos parcialmente con otro material. En varias realizaciones, el cristal de paclitaxel está ubicado en la superficie de un dispositivo médico.

35 De acuerdo con otro aspecto de la descripción, un material compuesto puede comprender un sustrato que comprende una microestructura porosa y una cantidad de paclitaxel cristalino que comprende hábitos de cristal hueco asociados con el sustrato. En varias realizaciones, hábitos de cristal hueco puede ser acicular. En varias realizaciones, algunos de la pluralidad de cristales de paclitaxel pueden contener un segundo material ubicado en el lumen. En varias realizaciones, el segundo material es al menos uno de menos soluble o más soluble en un ambiente acuoso que los cristales de paclitaxel. En varias realizaciones, el lumen se puede sellar. En varias realizaciones, el sustrato puede ser polimérico. En varias realizaciones, la microestructura porosa comprende fibrillas interconectadas o nodos interconectados por fibrillas. En varias realizaciones, el sustrato puede ser politetrafluoroetileno expandido.

40 También se describe un procedimiento para fabricar un dispositivo de administración de fármacos que tiene un sustrato que puede comprender aplicar una solución que comprende paclitaxel y un disolvente orgánico al sustrato; permitir que el paclitaxel cristalice a través de la evaporación del disolvente, en el que el sustrato comprende un polímero que tiene una microestructura de nodo y fibrilla o una microestructura de fibrillas interconectadas y en el que el disolvente orgánico es capaz de humedecer la microestructura. En grados, el polímero puede comprender ePTFE. En grados, el disolvente orgánico puede comprender al menos uno de metanol y etanol.

45 También se describe un procedimiento para fabricar un dispositivo de administración de fármacos que tiene un sustrato que puede comprender las etapas de aplicar una solución que comprende paclitaxel a un sustrato; hacer que el paclitaxel se cristalice; y exponer el paclitaxel a un disolvente en fase de vapor para hacer que el paclitaxel forme hábitos de cristales aciculares que se proyectan desde la superficie en un ángulo de entre 20 y 90 grados. En varias realizaciones, el disolvente en fase de vapor puede comprender al menos uno de acetonitrilo, metanol y etanol.

50 De acuerdo con otro aspecto de la descripción, un dispositivo médico que comprende una superficie exterior que tiene un sustrato poroso y una pluralidad de cristales de fármaco con alta relación de aspecto, tal como cristales de paclitaxel, que se extienden al menos parcialmente en dicho sustrato poroso, en el que el dispositivo médico comprende un primer diámetro y un segundo diámetro y el sustrato está adaptado para el contacto con un tejido después de la expansión al segundo diámetro. En varias realizaciones, la pluralidad de cristales de alta relación de aspecto se puede proyectar desde el sustrato poroso en un ángulo de al menos 20 a 90 grados con respecto al sustrato. En varias realizaciones, en el primer diámetro, al menos una porción de la pluralidad de cristales de alta relación de aspecto no se proyectan más allá del sustrato, y opcionalmente, en el segundo diámetro, al menos una porción de la pluralidad de cristales de alta relación de aspecto se puede proyectar desde el sustrato poroso en un ángulo de al menos 20 a 90 grados con respecto al sustrato. En varias realizaciones, el sustrato poroso tiene un primer espesor en un primer diámetro y un segundo espesor en un segundo diámetro, en el que el primer espesor es mayor

que el segundo espesor. En varias realizaciones, el dispositivo médico comprende un balón de angioplastia. En varias realizaciones, el sustrato poroso puede comprender fibrillas interconectadas o nodos interconectados por fibrillas. En varias realizaciones, el sustrato poroso puede comprender un fluoropolímero expandido. En varias realizaciones, el sustrato poroso puede comprender politetrafluoroetileno expandido. En varias realizaciones, el politetrafluoroetileno expandido se ha tratado con plasma para crear regiones densificadas en la superficie más externa.

Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas de la presente divulgación serán más evidentes a partir de la descripción detallada que se expone a continuación cuando se toma junto con los dibujos, en los que:

La Figura 1 es un esquema de un dispositivo de balón que tiene un sustrato poroso en su superficie exterior y una micrografía SEM que muestra agregados cristalinos de paclitaxel revestidos de disolvente de metanol sobre el sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargadas.

La Figura 2 es una ilustración esquemática del ángulo de proyección de un cristal con respecto a un sustrato.

La Figura 3A es una micrografía SEM que muestra cristales de paclitaxel aciculares huecos diferenciados revestidos de metanol sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

La Figura 3B es una micrografía SEM a un aumento más alto que muestra cristales de paclitaxel aciculares huecos diferenciados revestidos de metanol sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una primera microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

La Figura 4 es una micrografía SEM que muestra agregados de cristales de paclitaxel aciculares que comprenden un excipiente de urea revestido sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una primera microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

La Figura 5 es una micrografía de microscopio electrónico de barrido (SEM) que muestra paclitaxel revestido de disolvente acetonitrilo sobre un sustrato no poroso que comprende nylon.

La Figura 6 es una micrografía SEM que muestra agregados de paclitaxel cristalino revestidos de disolvente metanol sobre un sustrato no poroso que comprende nylon.

La Figura 7 es una micrografía SEM que muestra agregados de paclitaxel cristalino que comprenden un excipiente de urea revestido sobre un sustrato no poroso que comprende nylon.

La Figura 8 es una micrografía SEM que muestra paclitaxel revestido de disolvente acetonitrilo sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

La Figura 9 es una micrografía SEM que muestra agregados de paclitaxel cristalino que comprende a excipiente de urea revestido sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargadas.

La Figura 10 es una micrografía SEM que muestra cristales de paclitaxel acoplados e incrustados en un tejido vascular.

Las Figuras 11A a 11D son micrografías SEM que muestran cristales de paclitaxel de varios hábitos revestidos de disolvente metanol y varios recocidos de vapor, sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

Las Figuras 12A a 12D son micrografías SEM que muestran cristales de paclitaxel de varios hábitos revestidos de disolvente acetona y varios recocidos de vapor, sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

Las Figuras 13A a 13D son micrografías SEM que muestran cristales de paclitaxel de varios hábitos que comprende a excipiente de urea revestidos de disolvente metanol y varios recocidos de vapor, sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

Las Figuras 14A a 14D son micrografías SEM que muestran cristales de paclitaxel de varios hábitos revestidos de disolvente metanol y varios recocidos de vapor, sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargadas.

Las Figuras 15A a 15D son micrografías SEM que muestran cristales de paclitaxel de varios hábitos revestidos de disolvente acetona y varios recocidos de vapor, sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de la microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargadas.

Las Figuras 16A a 16D son micrografías SEM que muestran cristales de paclitaxel de varios hábitos que comprende

a excipiente de urea revestidos de disolvente metanol y varios recocidos de vapor, sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de la microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargados.

5 Las Figuras 17A a 17B son micrografías SEM que muestran cristales de paclitaxel de varios hábitos revestidos de disolvente acetonitrilo y varios recocidos de vapor, sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de la microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargados.

Las Figuras 18A a 18B son micrografías SEM que muestran cristales de paclitaxel de varios hábitos revestidos de disolvente cloroformo y varios recocidos de vapor, sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de la microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargados.

10 Las Figuras 19A a 19D son esquemas de un sustrato poroso que comprende cristales de fármaco incrustados, en el que el sustrato poroso es compresible en su dimensión de espesor, y los cristales incrustados no son compresibles a lo largo de su dimensión de ejes, y en el que después de la compresión del sustrato poroso en su dimensión de espesor los cristales del fármaco se proyectan desde el sustrato poroso.

15 Las Figuras 20A y 20B muestran micrografías SEM de una microestructura de ePTFE porosa que comprende islas de PTFE o regiones densificadas de ePTFE unidas y encima de una microestructura de ePTFE subyacente, en vista en sección transversal y en vista en planta

Las Figuras 21A a 21C son esquemas de un sustrato de ePTFE poroso.

La Figura 22 es una micrografía SEM que muestra cristales de paclitaxel aciculares huecos diferenciados revestidos de metanol sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende fibrillas muy alargadas, después de la esterilización con óxido de etileno.

20 La Figura 23 es una micrografía SEM que muestra cristales de paclitaxel aciculares huecos diferenciados revestido sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende fibrillas muy alargadas, después de la esterilización con óxido de etileno.

25 La Figura 24 es una micrografía SEM que muestra paclitaxel revestido de metanol sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende islas de PTFE o regiones densificadas de ePTFE unidas y encima de una microestructura de ePTFE subyacente, en la que los cristales ocupan la microestructura de ePTFE subyacente.

30 La Figura 25 es una micrografía SEM que muestra paclitaxel que comprende a excipiente de urea revestidos de metanol sobre un sustrato poroso que comprende ePTFE de una microestructura que comprende islas de PTFE o regiones densificadas de ePTFE unidas y encima de una microestructura de ePTFE subyacente, en la que los cristales ocupan la microestructura de ePTFE subyacente.

Descripción detallada de la divulgación

35 Los expertos en la materia apreciarán fácilmente que se pueden realizar diversos aspectos de la presente divulgación mediante numerosos métodos y aparatos configurados para formar las funciones deseadas. Dicho de otra manera, se pueden incorporar otros métodos y aparatos en la presente para realizar las funciones deseadas. También se debe tener en cuenta que las figuras de dibujo adjuntas a las que se hace referencia en la presente no están todas dibujadas a escala, sino que pueden ser exageradas para ilustrar varios aspectos de la presente divulgación, y en ese sentido, las figuras de dibujo no se deben interpretar como limitantes. Finalmente, aunque la presente divulgación se puede describir en relación con varios principios y creencias, la presente divulgación no debe estar ligada por la teoría.

40 La divulgación se refiere a materiales compuestos que comprenden sustratos que comprenden cristales de fármaco de hábito de alta relación de aspecto que se proyectan desde un sustrato y se extienden (¿incrustan?) al menos parcialmente en el sustrato poroso, así como sus métodos de preparación. También se describen métodos para tratar o prevenir una enfermedad vascular con un material compuesto que comprende un sustrato poroso y cristales de fármacos de hábito de alta relación de aspecto que se proyectan desde el sustrato poroso, así como sus métodos de preparación y sus métodos de uso en el tratamiento de la enfermedad vascular. Dichos cristales de alta relación de aspecto pueden ser paclitaxel, que puede estar en forma sólida o hueca. Por último, también se describen hábitos huecos y aciculares de paclitaxel, así como los métodos de uso y las preparaciones de los mismos.

Un "hábito" de un cristal describe su forma externa visible. Se puede aplicar a un cristal individual, discreto o a un agregado de cristales. Se puede aplicar a un cristal visualizado por cualquiera de varios medios, que incluyen, pero sin limitación, a simple vista, microscopía óptica, microscopía electrónica y nanoindentación.

50 Un hábito de "alta relación de aspecto" es un hábito de cristal que tiene una longitud de dimensión mayor y una longitud de dimensión menor, de modo que la longitud de dimensión mayor es aproximadamente al menos cuatro (4) veces más larga que la longitud de dimensión menor.

Un "polimorfo" es la estructura cristalina molecular de un material que existe como dos o más formas. Los polimorfos pueden ser el resultado de la hidratación, solvatación y empaquetamiento molecular único. Las diferentes formas de

la estructura molecular amorfa de un material (es decir, no hay un orden de largo alcance de las moléculas) también se pueden considerar un polimorfo.

5 "Acicular" es un hábito caracterizado por una estructura con forma de aguja o columna alargada y delgada. Se puede aplicar a un cristal individual, discreto o a un agregado de cristales. Un cristal acicular tiene una alta relación de aspecto. Un cristal acicular puede ser sólido o hueco. Cuando se denomina como hueco, un hábito de cristal acicular tiene un lumen que se extiende longitudinalmente en al menos una porción del cristal.

Un "agente terapéutico" como se usa en la presente, que se usa indistintamente con el término "fármaco", es un agente que induce una respuesta terapéutica o bioactiva en una célula, un tejido, un órgano o un organismo que incluye mamíferos o que ayuda en la detección o algún otro procedimiento de diagnóstico.

10 El término "dispositivo médico" incluye, pero sin limitación, un balón médico (por ejemplo, un balón de angioplastia), un stent, un injerto de stent, un injerto, válvula cardíaca, marco de válvula cardíaca o pre-stent, oclusor, sensor, marcador, dispositivo de cierre, filtro, dispositivo de protección embólica, anclaje, cable cardíaco o de neuroestimulación, mangas gastrointestinales y similares.

15 El término "enfermedad vascular" incluye, pero sin limitación, lesión vascular, trauma vascular, intervención profiláctica vascular, hiperplasia intimal, flebitis, placa vulnerable, placa carotídea, placa coronaria, placa periférica, placa vascular, enfermedad aneurismática, disección vascular, placa aterosclerótica, lesión aterosclerótica, infección vascular, inflamación vascular, estenosis, restenosis y sepsis vascular.

El término "adhesión" incluye adherirse o acoplarse con una superficie, por ejemplo, la pared luminal de un vaso.

20 Los términos "penetración", "penetrante", "penetrar", y similares, son un tipo de adhesión en la que un objeto ha entrado, atravesado, incrustado o perforado el plano más externo de una superficie de un sustrato en el interior del sustrato.

Los términos "proyectar", "que se proyecta", "proyección" y similares, son una orientación de un objeto donde el objeto se extiende más allá del plano más externo del sustrato.

25 Los términos "ángulo de proyección", y similares, son el ángulo geométrico que tiene un objeto que se proyecta en relación con el plano más externo de la superficie del sustrato.

De acuerdo con un aspecto de la presente divulgación, con referencia a la Fig. 1, un sustrato 100 comprende una pluralidad de cristales de alta relación de aspecto 110 que comprende un agente terapéutico y que se proyecta desde el sustrato 100 y opcionalmente, que se extiende en el sustrato. Los cristales de alta relación de aspecto 110 pueden comprender un hábito acicular y opcionalmente un hábito acicular hueco. El ángulo de proyección 101 (ver Fig. 2) con respecto al sustrato 100 puede variar de aproximadamente 20 a 90 grados. La pluralidad de cristales 110 se puede proyectar desde el sustrato dentro del ángulo especificado a lo largo de una porción sustancial de la sección de sustrato revestido. Además, la pluralidad de cristales 110 se puede proyectar desde el sustrato en un ángulo con respecto a una sección plana del sustrato, es decir, una sección que no está plegada, doblada o arrugada. En una realización adicional, el sustrato 100 puede comprender una microestructura porosa (como en las Figuras 19A y 20A), y opcionalmente, al menos algunos de los cristales 110 de alta relación de aspecto se extienden al menos parcialmente en la microestructura porosa (como en la Figura 19B). Los cristales 110 se pueden formar directamente sobre el sustrato 100. El ángulo de proyección se puede estimar o medir usando una serie de técnicas, que incluyen, pero sin limitación, visualización mediante microscopía óptica y SEM.

40 Al formarse directamente sobre el sustrato 100, el sustrato 100 puede comprender cualquier microestructura porosa adecuada en la que la microestructura facilita la formación de cristales que se proyecta desde, y al menos parcialmente se extiende hacia el sustrato 100. En diversas realizaciones, la microestructura porosa comprende membranas de fluoropolímero expandido. Los ejemplos no limitantes de fluoropolímeros expandibles incluyen PTFE expandido, PTFE modificado expandido y copolímeros expandidos de PTFE. Se han presentado patentes sobre mezclas expandibles de PTFE, PTFE modificado expandible y copolímeros expandidos de PTFE, tales como, por ejemplo, la Patente U.S. Núm. 5.708.044 de Branca; Patente U.S. Núm. 6.541.589 de Baillie; Patente U.S. Núm. 7.531.611 de Sabol et al. ; Solicitud de Patente U.S. Núm. 11/906.877 a Ford; y la Solicitud de patente U.S. Núm. 12/410.050 de Xu et al. El sustrato 100 también puede comprender un polietileno de peso molecular ultra alto poroso o fibrilado (UHMWPE), un material poroso electrohilado y otros polímeros y metales porosos.

50 La arquitectura de la microestructura se puede variar para variar las propiedades de los cristales, tales como el tipo de hábito (por ejemplo, cristales agrupados o diferenciados, cristales tipo barra o aguja, tanto sólidos como huecos), las dimensiones (por ejemplo, espesor, ancho o relación de aspecto), la geometría (por ejemplo, geometrías huecas versus sólidas), la orientación (por ejemplo, que se proyecta desde el sustrato) en relación con el sustrato y la pureza y perfección del cristal. La microestructura porosa puede comprender nodos y fibrillas, cuyo tamaño y cualidades espaciales pueden variar. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la microestructura puede estar altamente fibrilada o no tener nodos distinguibles o muy pequeños. En otras realizaciones, la microestructura puede tener nodos grandes o alargados. En otras realizaciones más, la microestructura puede tener un nodo y una microestructura de fibrillas en algún punto intermedio, por ejemplo, una microestructura con nodos de tamaño intermedio. Además, la porosidad o el

tamaño de poro promedio de la microestructura pueden crear una microestructura apretada o una microestructura abierta. "Apretada", como se usa en la presente, significa que la separación entre las fibrillas, nodos o fibrillas y nodos es menor que el ancho de la sección expuesta del cristal. Por ejemplo, en la Fig. 13C, se muestran los cristales 110, y el ancho de los cristales 110 es mucho mayor que la microestructura 100 en la que se formaron. "Abierta", como se usa en la presente, significa que la separación entre las fibrillas, nodos o fibrillas y nodos es mayor o igual que el ancho de un cristal. Por ejemplo, en la Fig. 1, los cristales 110 se muestran pasando a través de la separación de las fibrillas 105. Ambas microestructuras permiten la extensión y/o incrustación en la microestructura. Otras microestructuras porosas que facilitan las proyecciones de, y opcionalmente, al menos una extensión o incrustación parcial del cristal en el sustrato, incluyen materiales tejidos, entrelazados, fieltros, cardados, hilados, perforados con láser y/o perforados con neutrones o similares. Dicha microestructura porosa también se puede tratar o revestir para variar la formación de cristales, tal como tratamiento por plasma, corona y/o tensioactivo o revestir con alcohol polivinílico (PVA), polietileno (PEI), polivinilpirrolidona (PVP) u otros revestimientos poliméricos. Dichos tratamientos y revestimientos pueden modificar la energía superficial del sustrato, o pueden modificar la microestructura del sustrato. Por ejemplo, el sustrato se puede modificar, por ejemplo, mediante una combinación de procesamiento de alta energía seguido de calentamiento, para producir, entre otras cosas, microestructuras tridimensionales en la superficie del sustrato, como las descritas en la Patente U.S. N° 7.736.739.

De manera similar, los niveles de concentración del agente terapéutico y/o disolvente o mezcla de disolventes (denominado en la presente como un sistema disolvente) a partir del cual se forman los cristales se pueden ajustar para ajustar el hábito (por ejemplo, cristales agrupados o diferenciados, cristales tipo barras o agujas), las dimensiones (por ejemplo, espesor, ancho o relación de aspecto), la geometría (por ejemplo, geometrías huecas versus sólidas), la orientación relativa al sustrato y la pureza y perfección del cristal. El sistema disolvente puede comprender un disolvente orgánico y/o disolvente supercrítico, en el que el disolvente tiene la capacidad de humedecer el sustrato y la capacidad de disolver el disolvente terapéutico. Opcionalmente, el sustrato microporoso se puede tratar en superficie para ayudar a la humectación e impregnación del disolvente que contiene agente terapéutico disuelto, o para ayudar a la formación de cristales durante la cristalización.

Para los cristales que crecen por evaporación del disolvente en condiciones ambientales (aproximadamente 25 °C y aproximadamente 1 atm de presión barométrica), el sistema disolvente tiene una capacidad de volatilidad y calor para evaporarse fácilmente e inducir una sobresaturación del agente terapéutico. Por ejemplo, un sistema disolvente para técnicas de cristalización por evaporación de disolvente puede comprender metanol y/o etanol. El metanol y/o etanol como disolvente primario facilitan los cristales aciculares huecos bajo ciertas condiciones. La concentración de la solución puede ser del orden de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml.

Un sistema disolvente puede comprender uno o varios aditivos del sistema disolvente que puede alterar la dimensión, hábito, característica de la punta y similares. Por ejemplo, un sistema disolvente puede comprender metanol y urea. La relación del agente terapéutico a la urea puede variar de 10:1 a 1:15 o más.

También es relevante para afectar las propiedades del cristal la manera de cristalización. Los hábitos de alta relación de aspecto de los cristales se pueden adherir total o parcialmente a un sustrato poroso, tal como el ePTFE, utilizando una variedad de métodos de revestimiento, que incluyen, pero sin limitación, la evaporación del disolvente y el recocido de vapor. Un procedimiento de cristalización puede comprender al menos uno de evaporación de disolvente o recocido de vapor. Usando un procedimiento de evaporación de disolvente, el fármaco se disuelve en un disolvente apropiado y se aplica al sustrato, con lo cual durante y después de la evaporación del disolvente, el fármaco cristaliza como un hábito de alta relación de aspecto que está total o parcialmente incrustado, adherido o revestido de otra manera sobre el ePTFE. El disolvente se puede aplicar al sustrato con una variedad de técnicas que incluyen pipeteo, inmersión, pulverización, cepillado y similares.

Usando el procedimiento de recocido de vapor, el fármaco se disuelve en un disolvente apropiado, se aplica al sustrato y el disolvente se evapora, posteriormente de la exposición a un vapor de disolvente apropiado, el fármaco cristaliza como un hábito de alta relación de aspecto que está total o parcialmente incrustado, adherido o revestido de otro modo sobre el ePTFE poroso. Los sistemas disolventes para el recocido de vapor pueden comprender al menos uno de acetonitrilo, metanol, tetrahidrofurano, cloroformo, alcohol isopropílico, hexano y etanol.

Otras técnicas o tratamientos pos-cristalización pueden incluir recocido térmico, enfriamiento rápido, vitrificación, vacío, sonicación y/o. Dichas técnicas se pueden utilizar para alterar el tipo de hábito, dimensiones, orientación, perfección o pureza. Por otro lado, las técnicas de pos-cristalización pueden preservar o alterar sin consecuencia el tipo de hábito, dimensión, orientación, perfección y/o pureza. Por ejemplo, como se describe en el Ejemplo 9, la esterilización del sustrato con óxido de etileno no tuvo un impacto consecuente en las propiedades del cristal.

La geometría, dimensión, uniformidad, perfección o pureza del cristal pueden facilitar la adhesión y, opcionalmente, la penetración en un tejido. Estos factores se pueden controlar mediante la variación de la concentración de la solución, el tipo de sustrato, la arquitectura de la microestructura del sustrato, el tipo de disolvente, la técnica de cristalización o procesamiento, y similares. Por ejemplo, la relación de aspecto de un cristal se puede ajustar para que sea 1: 4 hasta 1:50 o más. La forma del extremo del cristal también se puede ajustar. Por ejemplo, la punta 111 puede ser una punta generalmente aplanada (como se muestra, por ejemplo, en las Figuras 13A y 4 y las Figuras 11A a 11C) o una punta más puntiaguda o dentada 111 (como se muestra, por ejemplo, en las Figs. 14A, 14C, 14D y 15C). Estas imágenes

citadas solo se proporcionan como muestras ilustrativas y no son las únicas imágenes de extremos planos, dentados o puntiagudos proporcionados en la presente. Otra variación incluye revestir un sustrato con una pluralidad de cristales diferenciados 110 (como se muestra en la Fig. 3A) o una pluralidad de agregados o agrupamiento de cristal 112 (como se muestra en la Fig. 11A).

5 De acuerdo con la presente divulgación, con referencia nuevamente a la Fig. 1, un dispositivo médico 120 puede comprender los cristales de alta relación de aspecto 110 descritos ubicados en la superficie 100 de un dispositivo médico y que se proyecta desde la superficie 100. El dispositivo médico 120 puede facilitar el contacto a corto plazo con un tejido o largo plazo para el contacto permanente con un tejido. El contacto menor de 10 minutos es contacto de corto plazo y el contacto de más de 10 minutos es contacto de largo plazo. Dichos cristales 110 comprenden o
10 consisten en paclitaxel. Dichos cristales 110 pueden tener un hábito acicular y además un hábito acicular hueco.

Los cristales 110 se pueden revestir previamente a un dispositivo médico 120 tal como una prótesis vascular, o un dispositivo basado en catéter, tal como un stent, injerto de stent o balón, antes de la inserción del catéter en una estructura vascular. Por ejemplo, los cristales de alta relación de aspecto 110 se pueden revestir al menos a una porción o una superficie de un dispositivo médico, prótesis vascular o dispositivo basado en catéter que incluye, pero
15 sin limitación, un stent, injerto de stent, injerto vascular, balón de angioplastia, balón con microagujas y otras prótesis vasculares. El revestimiento puede ser continuo o discontinuo, que reviste al menos una porción del dispositivo médico. Además, los cristales 110 del revestimiento se pueden adherir parcial o totalmente (y opcionalmente, extenderse o incrustarse en) al menos una superficie del dispositivo médico. En realizaciones adicionales, los cristales 110 del revestimiento se pueden proyectar desde dicha al menos una superficie en un ángulo de proyección de
20 aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

En otra realización, los cristales están incrustados en el sustrato microporoso y no se proyectan desde dicha al menos una superficie, como se muestra en las Figuras 19C y 20B. Los cristales se pueden revestir en el sustrato microporoso utilizando técnicas que evitan la proyección de los cristales más allá de la superficie exterior del sustrato. Alternativamente, esas porciones de los cristales que se proyectan más allá de la superficie exterior de dicho sustrato
25 (tal como se ve en las Figuras 19B) se pueden cepillar, usando aparatos conocidos en la técnica que incluyen, pero sin limitación, cuchillas de cepillado, ablación con láser, exposición a corriente eléctrica, exposición al vapor, exposición a disolventes, exposición térmica, abrasión mecánica, procesamiento de alta energía tal como plasma o corona, y similares. En esta realización, los cristales que no se proyectan más allá de dicha superficie exterior del sustrato están efectivamente protegidos contra daños durante la fabricación, almacenamiento, administración a un sitio anatómico y despliegue inicial del dispositivo. En una realización adicional, dichos cristales efectivamente protegidos son capaces durante la implantación del dispositivo de proyectarse más allá de la superficie exterior de dicho sustrato microporoso al causar compresión a lo largo del espesor del sustrato. De esta manera, los cristales se pueden proyectar desde dicha superficie exterior en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a
30 aproximadamente 90°, como se muestra en las Figuras 19D y 20C.

35 El revestimiento en el dispositivo médico 120 que comprende hábitos de cristales de alta relación de aspecto 110 que no son paralelos a la superficie 100 puede facilitar una adhesión más robusta al sustrato útil durante la fabricación y durante los procedimientos clínicos, así como facilitar la adhesión u opcionalmente la penetración en un tejido o en la pared de un tejido. Dicha adhesión y penetración opcional de partículas individuales de hábitos de cristales de alta relación de aspecto 110 pueden facilitar una transferencia y/o retención mejoradas de cristales 110 desde el dispositivo
40 médico 120 al tejido en el sitio de contacto, en lugar de ser expulsados del sitio por la sangre que fluye u otras técnicas quirúrgicas. La capacidad de crear un revestimiento de partículas con cristales proyectados 110 puede facilitar una administración mejorada en términos de precisión y fiabilidad de la dosificación del tejido durante el contacto.

De acuerdo con la presente divulgación, el área de superficie alta, la alta tasa de transmisión de vapor y la conductividad térmica relativamente alta del ePTFE pueden facilitar la solvatación del fármaco y el transporte de masa,
45 y proporcionar un gradiente térmico pronunciado, necesario para el crecimiento de cristales de hábito de alta relación de aspecto que se extienden total o parcialmente en la microestructura. Como se expone en el Ejemplo 8, tales cristales muestran comportamientos térmicos de DSC distintos de los cristales que son adherentes, pero que no penetran en un sustrato no poroso, que incluyen fusión de cristales y perfección de cristales.

De acuerdo con la presente divulgación, un agente terapéutico que se cristaliza para formar un cristal de alta relación de aspecto en un sustrato poroso o extenderse al menos parcialmente en un sustrato como se describe en la presente puede comprender paclitaxel y sus análogos. Otros agentes terapéuticos adecuados incluyen rapamicina y sus análogos. Los agentes terapéuticos que pueden usarse en las realizaciones de la presente divulgación pueden ser cualquier agente o sustancia terapéutica que forme un hábito acicular en un sustrato poroso o se extienda al menos
50 parcialmente en un sustrato.

55 El agente terapéutico descrito revestido sobre el sustrato descrito es discontinuo a escala microscópica, aunque puede parecer continuo a escala visual. Los cristales que se extienden al menos parcialmente en la microestructura no son continuos, ya que los nodos/fibrillas rompen la continuidad del revestimiento, como se ilustra esquemáticamente en las Figuras 19B, 19C y 20B. Por lo tanto, durante un contacto suficientemente fuerte con un tejido (por ejemplo, una presión deseada de un dispositivo inflado en contacto de presión con un tejido), los cristales pueden penetrar en el
60 tejido como tamaños de partículas más pequeños y más uniformes, como se ilustra en la Fig. 10, en lugar de, láminas

grandes, continuas y dispersas (esquirlas, escamas, etc.) de revestimiento de fármaco. El tamaño de las partículas se puede controlar en el proceso de revestimiento para proporcionar una distribución de tamaños predecible durante el contacto con el tejido.

5 De acuerdo con la presente divulgación, los sustratos descritos se pueden utilizar en técnicas de intervención. Las técnicas de intervención habitualmente implican procedimientos mínimamente invasivos. A menudo, esta técnica se inicia mediante una punción o corte de una estructura vascular e inserción de un catéter a través de un sitio de acceso intervencionista en la estructura vascular. Los sitios de acceso intervencionista pueden incluir, pero sin limitación acceso a través de una prótesis vascular implantada, arteria braquial, arteria carótida, arteria ilíaca, arteria femoral, aorta y otros sitios arteriales o venosos.

10 Después de la inserción de un catéter a través de un sitio de acceso intervencionista en la estructura vascular, posteriormente el catéter puede ser guiado a un sitio con una enfermedad vascular que necesita tratamiento vascular (es decir, un sitio de tratamiento vascular), desde el sitio de acceso intervencionista. El sitio de tratamiento vascular puede incluir, pero sin limitación, conductos vasculares tales como un vaso sanguíneo, un injerto vascular, un stent vascular, un filtro vascular, una anastomosis vascular y un injerto de stent vascular. En un tratamiento intervencionista, un dispositivo médico se pone en contacto con un sitio de tratamiento. Después de un tiempo de contacto suficiente para que al menos una porción de los cristales de hábito de alta relación de aspecto del fármaco se adhieran a un sitio de tratamiento vascular para tratar la enfermedad vascular, el dispositivo médico se puede retirar opcionalmente. El tiempo de contacto puede ser a corto plazo, puede ser a largo plazo o puede ser permanente.

20 A modo de ejemplo, los cristales de hábito de alta relación de aspecto del fármaco descritos en la presente se pueden aplicar previamente o formarse en al menos una superficie de un dispositivo basado en un catéter antes de la inserción del catéter en una estructura vascular. Por ejemplo, los cristales de hábito de alta relación de aspecto del fármaco se pueden revestir en al menos una superficie de un dispositivo basado en un catéter que incluye, pero sin limitación, un stent, injerto de stent, balón médico (por ejemplo, un balón de angioplastia o balón con microagujas) y otras prótesis vasculares. El revestimiento puede ser continuo o discontinuo, que cubre al menos una porción del dispositivo basado en catéter. Los cristales del revestimiento están total o parcialmente adheridos y opcionalmente extendidos y/o incrustados en al menos una superficie del dispositivo basado en catéter, como se muestra en la Figura 19B. Además, dichos cristales aciculares se proyectan contra dicha al menos una superficie en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

30 Los dispositivos basados en catéteres a menudo tienen un primer diámetro y una primera área de superficie antes y durante la inserción de los dispositivos basados en catéter en un tejido vascular. Después de la inserción en el tejido vascular, los dispositivos basados en catéter se expanden mecánicamente a un segundo diámetro y una segunda área de superficie dentro de la estructura vascular. Cuando el dispositivo médico basado en catéter se expande mecánicamente hasta el segundo diámetro y la segunda área de superficie, los cristales sobresalientes en la al menos una superficie del dispositivo médico se adhieren a la pared del tejido vascular y opcionalmente extienden una porción de los cristales en la pared del tejido vascular. El dispositivo médico basado en catéter opcionalmente retorna al primer diámetro y a las primeras áreas de superficie, de este modo permite su retiro del tejido vascular. Dichos cristales sobresalientes que se han adherido y opcionalmente penetrados en la pared del tejido vascular permanecen adheridos y opcionalmente penetrados en la pared del tejido vascular durante el retorno del dispositivo médico basado en catéter al primer diámetro y la primera área de superficie, de este modo se trata la enfermedad vascular.

40 En otra realización de un dispositivo basado en catéter que tiene un primer diámetro y una primera área de superficie antes y durante la inserción de los dispositivos basados en catéter en un tejido vascular, los cristales no se proyectan más allá de la superficie externa del dispositivo, como se muestra en las Figuras 19C y 20B. De esta manera, los cristales están incrustados dentro del sustrato microporoso, y están efectivamente encapsulados y protegidos mecánicamente del daño durante la fabricación o almacenamiento, y de la exposición prematura del tejido o la formación de partículas durante la inserción del dispositivo en un tejido vascular y el seguimiento del tejido objetivo. Después de la inserción en el tejido vascular, los dispositivos basados en catéter se expanden mecánicamente a un segundo diámetro y una segunda área de superficie dentro de la estructura vascular. Cuando el dispositivo médico basado en un catéter se expande mecánicamente hasta el segundo diámetro y la segunda área de superficie, los cristales incrustados posteriormente se proyectan más allá de la superficie exterior del sustrato en un ángulo de proyección de 20-90°, como se muestra en las Figuras 19D y 20C. Los cristales sobresalientes se adhieren a la pared del tejido vascular y opcionalmente penetran una porción de los cristales en la pared del tejido vascular. El dispositivo médico basado en catéter retorna opcionalmente al primer diámetro y a las primeras áreas de superficie, de este modo permite su retiro del tejido vascular. Dichos cristales sobresalientes que se han adherido y opcionalmente penetrado en la pared del tejido vascular permanecen adheridos y opcionalmente penetrados en la pared del tejido vascular durante la extracción del dispositivo médico basado en catéter del tejido vascular. En varias realizaciones, cuando el dispositivo médico basado en catéter se expande mecánicamente hasta el segundo diámetro y la segunda área de superficie, un sustrato puede comprender nodos, fibrillas o nodos y fibrillas. En una realización adicional, estos nodos, fibrillas, o nodos y fibrillas pueden sufrir un cambio en la alineación durante la expansión a la segunda área superficial, de este modo se altera la orientación de dichos cristales incrustados. Esto puede facilitar la rotación, extensión o reorientación de los cristales para que se proyecten más allá de la superficie exterior del sustrato en un ángulo de proyección de 20-90°, como se muestra en las Figuras 19D y 20C.

Los materiales compuestos descritos se pueden utilizar en procedimientos quirúrgicos o de intervención, tal como en dispositivos vasculares o no vasculares basados en catéteres. Además de las aplicaciones vasculares, el material compuesto descrito se puede usar en relación con tratamientos gastrointestinales, neurales, craneales, oftálmicos, ortopédicos, renales, hepáticos, urinarios, sinusales y similares.

5 De acuerdo con otro aspecto de la presente divulgación, con referencia a las Figs. 3A y 3B, los cristales de hábito de alta relación de aspecto 110 pueden comprender paclitaxel acicular hueco, que puede usarse en un tratamiento clínico o formulación, tal como para el tratamiento de cáncer o enfermedad vascular. Dichos tratamientos o formulaciones incluyen la adición de los cristales a una forma oral, una forma de comprimido, una suspensión, una emulsión, una forma parenteral, una forma intravenosa, una forma enteral, una forma inyectable u otras formulaciones. Dichas formulaciones pueden incluir o no la necesidad de un dispositivo médico. Dicha formulación puede incluir o no la adición de vehículos, excipientes, cargas, aditivos, nanoportadores y microportadores farmacéuticos, y similares. Dichos cristales se pueden eliminar del sustrato sobre el que se formó para usar en los tratamientos y formulaciones descritos.

15 En una realización, el lumen de los cristales huecos se puede llenar al menos parcialmente con un segundo material, tal como un agente terapéutico, un excipiente, un aditivo o un agente terapéutico y un excipiente o aditivo. El agente terapéutico puede tener un grado igual de solubilidad acuosa que el cristal hueco de paclitaxel o una cantidad mayor o menor de solubilidad acuosa relativa. Además, se puede colocar una tapa o sello de varios materiales en la punta del cristal acicular hueco una vez que está lleno.

20 Los siguientes ejemplos describen la manera, el proceso de fabricación y el uso de la presente descripción y pretenden ser ilustrativos en lugar de limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo describe la preparación de un sustrato de muestra poroso que comprende ePTFE de una primera microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

25 Una membrana de ePTFE de aproximadamente 0.0002" de espesor

preparado de acuerdo con la Patente U.S. Núm. 7.306.729 de Bacino et al. Un adhesivo de fluoropolímero que comprende un copolímero termoplástico de tetrafluoroetileno y perfluorometil vinil éter se preparó generalmente de acuerdo con las Patentes U.S. Nros. 7.049.380 y 7.462.675 de Chang et al. La membrana de ePTFE se cortó a aproximadamente 20 mm x 50 mm, y se adhirió a un portaobjetos de vidrio (# 48300-025, VWR). Se preparó una solución adhesiva mediante la disolución del adhesivo de fluoropolímero en disolvente (Fluorinert FC-75, 3M) a una concentración de aproximadamente 3%. Se aplicó una capa liviana de la solución adhesiva al portaobjetos de vidrio, y la membrana de ePTFE se aplicó y se alisó para eliminar arrugas y burbujas, posteriormente se calentó a una ligera presión (aproximadamente 0,02 atm) a 60 °C en un horno durante 24 horas para eliminar el disolvente.

30 Ejemplo 2

Este ejemplo describe la preparación de un sustrato de muestra poroso que comprende ePTFE de una segunda microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargados.

Una membrana de ePTFE de aproximadamente 0.0007" de espesor se preparó generalmente de acuerdo con Patente U.S. Núm. 5,814,405 a Branca et al. La membrana de ePTFE se cortó a aproximadamente 20 mm x 50 mm, y se adhirió a un portaobjeto de vidrio (#48300-025, VWR) de acuerdo con el Ejemplo 1.

40 Ejemplo de referencia 3

Este ejemplo describe la preparación de un sustrato de muestra no poroso que comprende nylon.

Un balón de nylon (número de pieza BMT-035, Bavaria Medizin Technologie, Munich, Alemania) se infló con aire para eliminar pliegues y plegados. Se cortó una película de 20x50 mm del balón con una cuchilla de afeitar y se pegó con cinta a un portaobjetos de vidrio (# 48300-025, VWR) usando cinta de celofán. La naturaleza no porosa de este sustrato se representa en la Fig. 5.

45 Ejemplo 4

Este ejemplo describe el procedimiento general para la preparación de cristales de fármacos sobre un sustrato usando evaporación de disolvente.

50 El paclitaxel (LC Laboratories, Boston MA) se disolvió a temperatura ambiente mediante agitación en metanol (grado ACS, Aldrich), acetonitrilo (grado ACS, Aldrich), acetona (grado ACS, Aldrich) o cloroformo (grado reactivo, Sigma), a una concentración de 10 a 30 mg/ml, que contiene opcionalmente urea (grado reactivo, Sigma) en una relación de masa de 1:1 a 8:1 (paclitaxel: urea). Posteriormente se vertieron 50 a 500 µl de la solución de paclitaxel sobre los

5 sustratos de los Ejemplos 1 a 3, mediante el depósito de la solución de un pipeteador sobre el área de superficie de los sustratos de ePTFE o nylon. Las muestras se secaron al aire en una campana de humos laminar a aproximadamente 20 °C a una presión atmosférica ambiente de aproximadamente 773 mm Hg para hacer que evaporen el disolvente. (La solución de paclitaxel se puede aplicar al sustrato de varias maneras, que incluyen pipeteo, inmersión, pulverización, cepillado y similares).

Ejemplo de referencia 5

Este ejemplo describe la visualización SEM y la orientación de los cristales del fármaco adheridos a los sustratos del Ejemplo 3 como revestidos de acuerdo con el Ejemplo 4.

10 Como se ve en la Figura 5, el paclitaxel 500 revestido sobre nylon 502 a partir de disolvente de acetonitrilo (10 mg/ml) produjo un revestimiento liso y continuo, carente de cualquier hábito de relación de aspecto alta. Como se ve en la Figura 6, el paclitaxel revestido sobre nylon a partir de disolvente de metanol (10 mg/ml) produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos de alta relación de aspecto. Se observó que los agregados eran adherentes al sustrato de nylon, pero no penetraron ni se incrustaron de otra manera en la masa del sustrato de nylon. Se observó que la mayoría de los agregados se proyectan desde el sustrato de nylon en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°. Con respecto al sustrato. Como se ve en la Figura 7, el paclitaxel que comprende un excipiente de urea (relación de masa 1:1) revestido de nylon a partir de metanol (10 mg/ml de paclitaxel) produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel/urea que comprenden múltiples hábitos que incluyen formas irregulares, formas tipo "coral, bigotes, barras y similares. Se observó que los agregados eran adherentes al sustrato de nylon, pero no se extendieron en la mayor parte del sustrato de nylon. Los agregados no mostraron ninguna orientación con respecto al sustrato de nylon.

Ejemplo 6

Este ejemplo describe la visualización y orientación de SEM de cristales de fármaco incrustados y orientados sobre los sustratos del ejemplo 1 como revestidos de acuerdo con el ejemplo 4.

25 Como se ve en la Figura 8, el paclitaxel revestido de acetonitrilo (10 mg/ml) sobre ePTFE 840 de una primera microestructura que comprende fibrillas muy alargadas produjo un revestimiento liso y continuo, carente de cualquier hábito de alta relación de aspecto. El revestimiento de paclitaxel 820 se agrietó y separó, se orientaron y alinearon las fibrillas de ePTFE, lo que indica que el revestimiento había penetrado e incrustado en la masa del sustrato de ePTFE. Como se ve en la Figura 3A, el paclitaxel revestido de metanol (10 mg/ml) sobre ePTFE de una primera microestructura que comprende fibrillas muy alargadas produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel diferenciados e individuales que comprenden hábitos de alta relación de aspecto. Se observó que los cristales diferenciados penetran e se incrustan en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los cristales diferenciados. Se observó que los cristales diferenciados se proyectaban del sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90° con respecto al sustrato. La Figura 3B es un aumento mayor de la Figura 3A, que muestra los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los cristales diferenciados, y que muestra los cristales diferenciados que se proyectan desde el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90° con respecto al sustrato. Como se ve en la Figura 4, el paclitaxel que comprende un excipiente de urea (relación de masa 1:1) revestido de metanol (10 mg/ml de paclitaxel) sobre ePTFE de una primera microestructura que comprende fibrillas muy alargadas produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel/urea que comprenden hábitos de alta relación de aspecto. Se observó que los agregados se extendían hacia el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargado interconectados entre los agregados. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°, con muchos agregados que también se colocan paralelos a la superficie del sustrato.

Ejemplo 7

45 Este ejemplo describe la visualización y orientación de SEM de cristales de fármaco adheridos y orientados sobre los sustratos del Ejemplo 2 como revestidos de acuerdo con el Ejemplo 4.

50 Como se ve en la Figura 1, el paclitaxel revestido de metanol (10 mg/ml) sobre ePTFE de una segunda microestructura que comprende nodos muy alargados interconectados por fibrillas produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos de alta relación de aspecto. Se observó que los agregados se extendían en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados a través de los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientaban en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°. Como se ve en la Figura 9, el paclitaxel que comprende un excipiente de urea (relación de masa 1:1) revestido de metanol (10 mg/ml de paclitaxel) sobre ePTFE de una segunda microestructura que comprende nodos muy alargados interconectados por fibrillas produjo una pluralidad de agregados de paclitaxel/urea cristales que comprenden múltiples hábitos, que incluyen hábitos de alta relación de aspecto, columnas, placas, formas irregulares y similares. Se observó que los agregados se extendían en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados a través de los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientaban en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo

de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

Ejemplo 8

Este ejemplo describe el comportamiento térmico de los hábitos de alta relación de aspecto de los cristales de paclitaxel en función del sustrato.

5 Se examinaron muestras representativas de los Ejemplos 5, 6 y 7 bajo DSC modulada (Modelo # Q2000, TA Instruments, New Castle, DE), de -30° a 230 °C, usando una rampa de calentamiento única de 5 °C/min, con una velocidad de oscilación de -F1- 0.5 °C cada 40 segundos, bajo nitrógeno. Se utilizaron placas T cero estándar.

10 El DSC modulado es capaz de discriminar entre contribuciones termodinámicas y cinéticas a las propiedades térmicas de un cristal durante una rampa de calentamiento oscilante. El flujo de calor total se divide en flujos de calor reversibles (termodinámicos) y no reversibles (cinéticos). El flujo de calor no reversible es aquellos eventos que no responden a la rampa de calentamiento oscilante, incluidas las transiciones tales como la fusión de cristales y similares relacionadas con la pureza de los cristales, registradas como una transición endotérmica no reversible. El flujo de calor reversible se deriva de la capacidad calorífica de la muestra; fenómenos tales como la desorganización/reorganización de la fase polimorfa cristalina, el movimiento del grupo a escala atómica, la reorganización de la fase polimorfa cristalina y similares relacionados con la perfección cristalina, contribuyen a una capacidad calorífica excesiva registrada como una transición exotérmica reversible. Estas transiciones son eventos reversibles que responden a la rampa de calentamiento oscilante.

20 Como se ve en las Figuras 6, 1 y 3A, los cristales de paclitaxel de cada muestra tienen hábitos de alta relación de aspecto con morfologías similares. Sorprendentemente, las propiedades térmicas para cada uno eran únicas y dependientes del sustrato.

25 Para la muestra preparada de acuerdo con el Ejemplo 5, el termograma DSC era complejo. Hubo varios eventos endotérmicos a aproximadamente 50 °C a aproximadamente 105 °C, lo que indica pérdida de agua. Hubo una endotermia no reversible a aproximadamente 160 °C, seguida de una exotermia no reversible aguda a aproximadamente 165 °C, coincidente con transiciones de capacidad de calor en exceso reversible a aproximadamente 165 °C y a aproximadamente 170 °C. Hubo una segunda endotermia no reversible a aproximadamente 175 °C, seguida nuevamente por transiciones de capacidad de calor en exceso reversibles a aproximadamente 183 °C y a aproximadamente 203 °C. Hubo una tercera endotermia no reversible a aproximadamente 207 °C.

30 Para la muestra preparada de acuerdo con el Ejemplo 6, el termograma DSC fue menos complejo. Hubo una transición a aproximadamente 19 °C (transición triclinica-hexagonal de ePTFE), seguida de varios eventos endotérmicos a aproximadamente 50 °C a aproximadamente 105 °C, lo que indica pérdida de agua. Hubo una endotermia no reversible a aproximadamente 160 °C. Hubo una amplia exotermia no reversible a aproximadamente 170 °C, seguida de otra endotermia no reversible a aproximadamente 215 °C.

35 Para la muestra preparada de acuerdo con el Ejemplo 7, el termograma DSC fue similar a la preparada de acuerdo con el Ejemplo 6. Para la muestra preparada de acuerdo con el Ejemplo 7, hubo una transición a aproximadamente 19 °C (transición triclinica-hexagonal de ePTFE), seguida de varios eventos endotérmicos a aproximadamente 50 °C a aproximadamente 105 °C, que indica pérdida de agua. Hubo una endotermia no reversible a aproximadamente 160 °C. Hubo una amplia exotermia no reversible de aproximadamente 175 °C, seguida de otra endotermia no reversible de aproximadamente 215 °C.

40 Los eventos térmicos principales se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1

Temperatura (aprox°C)	Sustrato de nylon (Ejemplo 5)	Segunda microestructura de ePTFE (Ejemplo 7)	Primera microestructura de ePTFE (Ejemplo 6)
19	-	transición ePTFE	transición ePTFE
50-105	Pérdida de agua (dihidrato)	Pérdida de agua (dihidrato)	Pérdida de agua (dihidrato)
160	Endotermia no reversible	Endotermia no reversible	Endotermia no reversible
165	Exotermia no reversible w/ capacidad calorífica en exceso reversible		-
170	capacidad calorífica en exceso reversible	Exotermia no reversible	-
175	Endotermia no reversible		Exotermia no reversible

183	capacidad calorífica en exceso reversible		-
203	capacidad calorífica en exceso reversible		-
207	Endotermia no reversible		-
215	-	Endotermia no reversible	Endotermia no reversible

Como se puede ver en la Tabla 1, los termogramas DSC son distintos, aunque los hábitos de alta relación de aspecto son similares en apariencia. En comparación con el nylon, los cristales de paclitaxel en ambas microestructuras de ePTFE mostraron cambios a temperaturas más altas en sus endotermias no reversibles con una ausencia de capacidad de calorífica en exceso reversible, lo que sugiere que estos cristales eran más puros y más perfectos, a pesar de que comparten un hábito de alta relación de aspecto similar. Además, los hábitos de alta relación de aspecto de los cristales de paclitaxel preparados de acuerdo con el Ejemplo 6 mostraron la transición exotérmica no reversible más alta, lo que sugiere que los cristales individuales diferenciados, en comparación con los agregados de cristales, son los más perfectos.

5 Sin desear estar limitado a ninguna teoría en particular, los inventores consideran que la microestructura única de sustratos porosos de ePTFE combinados con el disolvente y las condiciones de procesamiento apropiadas, actúan como un molde para la cristalización del fármaco preferentemente como hábitos de alta relación de aspecto que se extienden en el ePTFE poroso en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°. Los inventores consideran que el área de superficie grande de ePTFE, la alta tasa de transmisión de vapor y la conductividad térmica relativamente alta, proporcionan medios para la solvatación del fármaco y el transporte de masa, y medios para un gradiente térmico pronunciado, necesario para el crecimiento de cristales de hábito de alta relación de aspecto que están completa o parcialmente incrustados en un ángulo de proyección de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 90°.

20 Este ejemplo sugiere que el sustrato afecta de manera sorprendente e inesperada la incrustación de los cristales del fármaco con alta relación de aspecto en la masa del sustrato, la orientación de los cristales con respecto al sustrato y la pureza y perfección de la estructura cristalina.

Ejemplo 9

Este ejemplo describe la visualización SEM y la orientación de los cristales del fármaco incrustados y orientados sobre los sustratos de los ejemplos 1 y 2, como se reviste de acuerdo con el Ejemplo 4 después de la esterilización.

25 Se expusieron muestras representativas de los Ejemplos 6 y 7 a esterilización con óxido de etileno, en condiciones de acondicionamiento durante aproximadamente 24 h, un tiempo de permanencia de gas EtO de aproximadamente 22 h, una temperatura de punto de ajuste de 64 °C y un tiempo de aireación de alrededor de 12 hrs. Las muestras se visualizaron posteriormente con SEM. La esterilización con óxido de etileno no afectó los hábitos aciculares de los cristales de paclitaxel, su geometría, su penetración en el sustrato microporoso de ePTFE y sus ángulos de proyección. Por ejemplo, la Figura 22 es una micrografía SEM del sustrato revestido como se ve en la Figura 3A después de la esterilización con óxido de etileno. Para otro ejemplo, la Figura 23 es una micrografía SEM del sustrato revestido como se ve en la Figura 1 después de la esterilización con óxido de etileno.

Ejemplo 10

Este ejemplo describe la transferencia ex vivo de cristales de fármaco desde un sustrato de ePTFE a un tejido vascular.

35 Los sustratos de ePTFE de los Ejemplos 1 y 2 se revistieron con paclitaxel (10 mg/ml) o paclitaxel/urea (relación de masa 1:1; 10 mg/ml de paclitaxel) de acuerdo con el Ejemplo 4. Los sustratos se examinaron bajo SEM para confirmar la presencia de hábitos de cristal de paclitaxel de alto aspecto incrustados y orientados en la microestructura de ePTFE.

40 Se cortó axialmente una arteria carótida recién extraída de cerdos de > 2 años (Animal Technologies Inc., Tyler TX) usando una cuchilla de bisturí, se cortó longitudinalmente en porciones, se dio vuelta y las porciones se adhirieron a un portaobjetos de microscopio de vidrio usando adhesivo de cianoacrilato (Loctite), aspecto luminal hacia arriba. Las porciones de tejido se mantuvieron húmedas usando solución salina tamponada con fosfato hasta su uso.

45 El portaobjetos de microscopio de vidrio que contiene la porción de la arteria se colocó suavemente, con el tejido hacia abajo, sobre el sustrato de ePTFE dihidrato, para exponer la capa endotelial a los cristales de paclitaxel. La capa endotelial se comprimió a aproximadamente 5,4 atm contra el sustrato de ePTFE dihidrato durante 60 segundos. El portaobjetos de microscopio de vidrio que contiene la porción de la arteria se examinó posteriormente bajo SEM.

La Figura 10 es una micrografía SEM representativa de la porción de la arteria después de la exposición durante 60 segundos a 5,4 atm a un sustrato de ePTFE dihidrato. La morfología "adoquín" de la capa endotelial es visible a la

izquierda. La capa endotelial a la derecha está ampliamente cubierta con cristales de paclitaxel acoplados e incrustados, lo que indica la transferencia del sustrato de ePTFE al tejido vascular. La alta relación de aspecto de los cristales está intacta, lo que indica estabilidad mecánica y resistencia mecánica de los cristales durante la compresión de 60 segundos a 5,4 atm. Todos los sustratos de ePTFE examinados del Ejemplo 1 y el Ejemplo 2, revestidos con paclitaxel o paclitaxel/urea de acuerdo con el Ejemplo 4, mostraron resultados similares.

Ejemplo 11

Este ejemplo describe el procedimiento general para la preparación de cristales de fármaco adheridos o incrustados de otro modo sobre un sustrato usando recocido de vapor.

Los sustratos sobre portaobjetos de vidrio del Ejemplo 4 se insertaron en un tubo de centrifuga de polipropileno de 50 ml (VWR). Se pipetearon cuidadosamente 100 μ l de disolvente (metanol grado ACS, etanol 200 grado absoluto prueba, acetonitrilo grado ACS o agua desionizada) en la base cónica del tubo, se asegura que no haya contacto con el portaobjetos de vidrio, el tubo se tapa herméticamente y el tubo se coloca sobre su lado de modo que el sustrato esté hacia arriba. El disolvente de evaporación saturó la atmósfera interior del tubo con vapor de disolvente. Las muestras se mantuvieron en esta condición durante 48 horas a aproximadamente 20 °C a una presión atmosférica ambiental de aproximadamente 773 mm Hg.

Ejemplo 12

Este ejemplo describe la visualización SEM y la orientación de los cristales del fármaco adheridos y orientados sobre los sustratos del Ejemplo 1 como revestidos de acuerdo con el Ejemplo 11.

Las Figuras 11A a 11 D son las micrografías SEM de paclitaxel

revestidos de metanol (30 mg/ml) sobre ePTFE de una primera microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

a Figura 11A es paclitaxel revestido sobre ePTFE sin una etapa de recocido de vapor, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares huecos. Se observó que los cristales y agregados penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los agregados de cristal. Se observó que los agregados se proyectan desde el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

La Figura 11 B es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de acetonitrilo, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares. No está claro si estos hábitos son huecos con extremos sellados o si el hábito hueco se transformó en un hábito sólido. Se observó que los cristales y agregados penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

La Figura 11C es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de etanol, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares huecos. Se observó que los cristales y agregados penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

La Figura 11 D es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de metanol, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel diferenciados que comprenden hábitos aciculares. Se observó que los cristales penetran y se incrustan en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los cristales. Se observó que los cristales se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°, con muchos cristales que también se ubican paralelos a la superficie del sustrato.

Las Figuras 12A a 12D son las micrografías SEM de paclitaxel revestidos de acetona (30 mg/ml) sobre ePTFE de una primera microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

La Figura 12A es paclitaxel revestido sobre ePTFE sin una etapa de recocido de vapor, y producido un revestimiento liso y continuo, carente de hábitos de alta relación de aspecto.

La Figura 12B es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de acetonitrilo, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares irregulares, finos. Se observó que los cristales y agregados penetran en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados a través de los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

La Figura 12C es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de etanol, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares. Se observó que los cristales y agregados penetran en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados

interconectados a través de los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

5 La Figura 12D es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de metanol, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel diferenciados que comprenden hábitos aciculares. Se observó que los cristales penetran en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados a través de los cristales. Se observó que los cristales se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

10 Las Figuras 13A a 13D son las micrografías SEM de paclitaxel revestidos de metanol (30 mg/ml) que comprende urea (relación de masa 8:1 de paclitaxel:urea) sobre ePTFE de una primera microestructura que comprende fibrillas muy alargadas.

15 La Figura 13A es paclitaxel revestido sobre ePTFE sin una etapa de recocido de vapor, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares. Se observó que los cristales y agregados penetran en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados a través de los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

20 La Figura 13B es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de acetonitrilo, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares irregulares, alargados en una placa densa. Se observó que los cristales penetran en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados a través de los cristales. Se observó que los cristales se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°, con muchos cristales que también se ubican paralelos a la superficie del sustrato.

25 La Figura 13C es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de etanol, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares. Se observó que los cristales y agregados penetran en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados a través de los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

30 La Figura 13D es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de metanol, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel diferenciados que comprenden hábitos aciculares. Se observó que los cristales penetran en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados a través de los cristales. Se observó que los cristales se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°, con muchos cristales que también se ubican paralelos a la superficie del sustrato.

En este ejemplo, se transformó un revestimiento vítreo liso usando recocido de vapor en cristales que se proyectan desde el sustrato poroso en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

35 Ejemplo 13

Este ejemplo describe la visualización y orientación de SEM de cristales de fármaco incrustados y orientados sobre los sustratos del Ejemplo 2 como recubiertos de acuerdo con el Ejemplo 11.

La Figura 14 son las micrografías SEM de paclitaxel revestido de metanol (30 mg/ml) sobre ePTFE de una segunda microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargados.

40 La Figura 14A es paclitaxel revestido sobre ePTFE sin una etapa de recocido de vapor, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares huecos. Se observó que los cristales y agregados penetran y se incrustan en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados a través de los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

45 La Figura 14B es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de acetonitrilo, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares. No está claro si estos hábitos son huecos con extremos sellados o si el hábito hueco se transformó en un hábito sólido. Se observó que los cristales y agregados penetran y se incrustan en la masa del sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados a través de los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

50 La Figura 14C es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de etanol, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos huecos aciculares. Las puntas de los cristales parecieron irregulares. Se observó que los cristales y agregados penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a

55

aproximadamente 90°.

5 La Figura 14D es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de metanol, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares. No está claro si estos hábitos son huecos con extremos sellados o si el hábito hueco se transformó en un hábito sólido. Se observó que los cristales y agregados penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

Las Figuras 15A a 15D son las micrografías SEM de paclitaxel revestidos de acetona (30 mg/ml) sobre ePTFE de una segunda microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargados.

10 La Figura 15A es paclitaxel revestido sobre ePTFE sin una etapa de recocido de vapor, y produjo un revestimiento liso y continuo con numerosas grietas, incrustadas en la masa de ePTFE, y carente de hábito de alta relación de aspectos.

15 La Figura 15B es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de acetonitrilo, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares irregulares, alargados y finos. Se observó que los cristales y agregados penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

20 La Figura 15C es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de etanol, y produjo una pluralidad de agregados de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares. Se observó que los cristales y agregados penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

25 La Figura 15D es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de metanol, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel diferenciados que comprenden hábitos aciculares en una placa densa. Se observó que los cristales penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los cristales. Se observó que los cristales se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°, con muchos cristales que también se ubican paralelos a la superficie del sustrato.

30 Las Figuras 16A a 16D son las micrografías SEM de paclitaxel revestido de metanol (30 mg/ml) que comprende urea (relación de masa 8:1 de paclitaxel:urea) sobre ePTFE de una segunda microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargados.

35 La Figura 16A es paclitaxel revestido sobre ePTFE sin una etapa de recocido de vapor, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares fusionados en agregados. Se observó que los cristales y agregados penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los agregados de cristal. Se observó que los agregados se orientan en relación con el sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

40 La Figura 16B es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de acetonitrilo, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares irregulares, alargados en una placa densa. Se observó que los cristales penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los cristales. Se observó que los cristales se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°, con muchos cristales que también se ubican paralelos a la superficie del sustrato.

45 La Figura 16C es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de etanol, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel diferenciados que comprenden hábitos aciculares. Se observó que los cristales penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los agregados de cristal. Se observó que los cristales se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

50 La Figura 16D es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de metanol, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares irregulares, alargados en una placa densa. Se observó que los cristales penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los cristales. Se observó que los cristales se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°, con muchos cristales que también se ubican paralelos a la superficie del sustrato.

Las Figuras 17A a 17B son las micrografías SEM de paclitaxel revestidos de acetonitrilo (30 mg/ml) sobre ePTFE de una segunda microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargados.

55 La Figura 17A es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de agua, produjo un

revestimiento continuo y liso en el ePTFE, carente de hábitos de alta relación de aspecto.

5 La Figura 17B es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de acetonitrilo, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares irregulares, alargados en una placa densa. Se observó que los cristales penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los cristales. Se observó que los cristales se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°, con muchos cristales que también se ubican paralelos a la superficie del sustrato.

Las Figuras 18A a 18B son las micrografías SEM de paclitaxel revestidos de cloroformo (30 mg/ml) sobre ePTFE de una segunda microestructura que comprende nodos interconectados por fibrillas muy alargados.

10 La Figura 18A es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de agua, y producido un revestimiento liso y continuo, carente de hábitos de alta relación de aspecto. El revestimiento se agrietó y se separó, se orientaron y alinearon las fibrillas de ePTFE, lo que indica que el revestimiento había penetrado en la masa del sustrato de ePTFE.

15 La Figura 18B es paclitaxel revestido sobre ePTFE con una etapa de recocido de vapor de acetonitrilo, y produjo una pluralidad de cristales de paclitaxel que comprenden hábitos aciculares, junto con numerosos cristales individuales diferenciados. Se observó que los cristales penetran en el sustrato de ePTFE, como lo indican los nodos de ePTFE alargados interconectados entre los cristales. Se observó que los cristales se orientan con respecto al sustrato de ePTFE en un ángulo de proyección de aproximadamente 20° a aproximadamente 90°, con muchos cristales que también se ubican paralelos a la superficie del sustrato.

20 En este ejemplo, se transformó un revestimiento vítreo liso usando recocido de vapor en cristales que se proyectan con respecto al sustrato.

Ejemplo 14

25 Este ejemplo describe la preparación de un sustrato de muestra poroso que comprende ePTFE de una tercera microestructura que comprende islas de PTFE o secciones densificadas de ePTFE unidas y elevadas por encima de una microestructura de ePTFE subyacente, que además comprende cristales de fármaco, en la que los cristales ocupan la microestructura de ePTFE subyacente. Este ejemplo describe además la utilidad de dicho sustrato revestido para el tratamiento de un tejido usando dichos cristales de fármaco.

30 Se obtuvo una membrana de ePTFE que comprende un laminado de 14 capas, preparado según la Patente U.S. Núm. 5.641.566 de Kranzler et al. La membrana de ePTFE se procesó usando un tratamiento de superficie de alta energía que comprende un tratamiento con plasma seguido de una etapa de calentamiento, según la Patente U.S. Núm. 7.736.739 de Lutz et al. Brevemente, la membrana de ePTFE se expuso a un plasma de argón atmosférico de alta potencia (modelo # PT-2000P; Tri-Star Technologies, El Segundo, CA) durante 3 minutos, se sujetó en un marco de clavija y posteriormente se calentó a 360 °C durante 8 min. Una micrografía SEM representativa que muestra la microestructura de este tipo de membrana de ePTFE se muestra en sección transversal en la Figura 20A y en vista en planta en la Figura 20B. Las regiones de ePTFE densificadas o las estructuras de meseta 2002 se muestran en la superficie elevada del material. Debajo de estas estructuras tipo meseta, se puede ver la microestructura del nodo 2004 y la fibrilla 2006 del material subyacente de ePTFE. La membrana se revistió con cristales de paclitaxel, que 35 opcionalmente contienen excipiente de urea, de acuerdo con el Ejemplo 4.

40 La Figura 24 es una imagen SEM de paclitaxel revestido de metanol (30 mg/ml) sobre una membrana de ePTFE que comprende ePTFE de una tercera microestructura que comprende islas de PTFE o secciones densificadas de ePTFE unidas y elevadas por encima de una microestructura de ePTFE subyacente. La densificación del ePTFE para formar las estructuras en forma de meseta impidió que los cristales de paclitaxel se adhirieran a las estructuras en forma de meseta 2002. En cambio, los cristales individuales diferenciados y los agregados de cristales se asociaron e incrustaron en las fibrillas subyacentes 2006 de la microestructura ePTFE y proyectaron desde allí ángulos de 45 aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

La Figura 25 es una imagen SEM de paclitaxel revestido de metanol (30 mg/ml) que comprende excipiente de urea (relación de masa 8:1 paclitaxel: urea) sobre una membrana de ePTFE que comprende ePTFE de una tercera microestructura que comprende islas de PTFE o secciones densificadas de ePTFE unidas a y elevadas por encima de una microestructura de ePTFE subyacente. Los cristales de paclitaxel/urea no se adhirieron a las regiones densificadas 2002. En cambio, los cristales individuales diferenciados y los agregados de cristales se asociaron e incrustaron en las fibrillas subyacentes 2006 de la microestructura de ePTFE y se proyectaron desde un ángulo de 50 aproximadamente 20° a aproximadamente 90°.

Las Figuras 21A-21C son esquemas del material de sustrato de ePTFE que se muestra en las Figuras 20A, 20B, 24 y 25, en las que las regiones densificadas 2002 de ePTFE están unidas y elevadas por encima de una microestructura de ePTFE subyacente, menos densa o fibrilada ilustrada con nodos 2004 y fibrillas 2006, vistas en la Figura 21A, que comprenden además cristales de fármaco 2110, en los que los cristales 2110 ocupan la microestructura de ePTFE subyacente, y en el que el sustrato poroso es compresible en la dimensión de espesor mientras que los cristales 55

proyectados no son compresibles en la dimensión de sus ejes (Figura 21 B), y en el que después de la compresión del sustrato poroso en la dimensión de espesor, los cristales del fármaco se proyectan desde el sustrato poroso, como se muestra en la Figura 21C.

- 5 Se han establecido numerosas características y ventajas en la descripción anterior, que incluyen diversas alternativas junto con detalles de la estructura y función de los dispositivos y/o métodos. La divulgación se considera solo ilustrativa y, como tal, no pretende ser exhaustiva. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones, especialmente en cuestiones de estructura, materiales, elementos, componentes, forma, tamaño y disposición de las partes, incluidas las combinaciones dentro de los principios de la invención, en la máxima medida indicada por el sentido amplio y general de los términos en que se expresan las reivindicaciones adjuntas.

10

REIVINDICACIONES

1. Un material compuesto que comprende una pluralidad de cristales de paclitaxel de alta relación de aspecto que se proyectan desde un sustrato poroso en un ángulo de al menos 20 a 90 grados con respecto al sustrato y que se extienden al menos parcialmente en dicho sustrato poroso.
- 5 2. El material compuesto de la reivindicación 1, en el que el sustrato es un sustrato polimérico.
3. El material compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que el sustrato comprende una microestructura porosa, que opcionalmente comprende nodos y fibrillas.
4. El material compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la pluralidad de cristales de paclitaxel son aciculares.
- 10 5. El material compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que los cristales de alta relación de aspecto tienen una relación tal que una dimensión mayor es al menos cuatro veces la dimensión menor.
6. El material compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el sustrato comprende una pluralidad de cristales diferenciados, o en el que el sustrato comprende una pluralidad de agregados de cristal.
- 15 7. El material compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el sustrato comprende ePTFE, opcionalmente revestido con al menos uno de PVA, PEI, y PVP.
8. El material compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el sustrato se modifica mediante al menos uno del tratamiento del plasma, tratamiento de corona y tratamiento con tensioactivo.
- 20 9. El material compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que una mayor parte de la pluralidad de cristales de paclitaxel de alta relación de aspecto comprende una punta plana o en el que una mayor parte de la pluralidad de cristales de paclitaxel de alta relación de aspecto comprende una punta dentada.
- 25 10. Un procedimiento de preparación de un material compuesto que comprende un sustrato poroso tal como ePTFE y un cristal de paclitaxel de hábito de alta relación de aspecto, de modo que los cristales están al menos parcialmente extendidos en el sustrato y se proyectan desde el sustrato en un ángulo de aproximadamente 20 a 90 grados con respecto al sustrato y que comprende las etapas de
 - preparar una solución de paclitaxel en un disolvente orgánico por ejemplo, que comprende metanol, en el que el disolvente orgánico es capaz de humectar el sustrato;
 - aplicar la solución al sustrato poroso; y
 - hacer que el disolvente se evapore para formar el cristal de paclitaxel.
- 30 11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el sustrato comprende una microestructura de nodo y fibrilla.
12. El procedimiento de la reivindicación 10 o reivindicación 11, que además comprende la etapa de tratamiento del material compuesto con al menos uno de recocido de disolvente, recocido de vapor, y recocido térmico.
- 35 13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la aplicación de la solución comprende al menos uno de pipeteo, inmersión y pulverización.
14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, que además comprende la etapa de aplicación de un no disolvente, en el que el no disolvente comprende al menos uno de agua y acetato de etilo.
15. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el sustrato poroso forma una superficie de un dispositivo médico, por ejemplo, un dispositivo basado en catéter.
- 40 16. Un dispositivo médico que comprende
 - una superficie exterior que tiene un sustrato poroso,
 - una pluralidad de cristales de paclitaxel con alta relación de aspecto que se extiende al menos parcialmente en dicho sustrato poroso,
 - en el que el dispositivo médico comprende un primer diámetro y un segundo diámetro, en el que el sustrato está adaptado para el contacto con un tejido después de la expansión del segundo diámetro, y en el que la pluralidad de cristales de paclitaxel con alta relación de aspecto se proyectan desde el sustrato poroso en un ángulo de al menos 20 a 90 grados con respecto al sustrato.
- 45

5 17. El dispositivo médico de la reivindicación 16, en el que en el primer diámetro, al menos una porción de la pluralidad de cristales de paclitaxel con alta relación de aspecto no se proyectan más allá del sustrato y adecuadamente en el que en el segundo diámetro, al menos una porción de la pluralidad de cristales de paclitaxel con alta relación de aspecto se proyectan desde el sustrato poroso en un ángulo de al menos 20 a 90 grados con respecto al sustrato y adecuadamente en el que el sustrato poroso tiene un primer espesor en un primer diámetro y un segundo espesor en un segundo diámetro, en el que el primer espesor es mayor que el segundo espesor.

10 18. El dispositivo médico de la reivindicación 16 o reivindicación 17 en el que el dispositivo médico comprende un balón de angioplastia y en el que adecuadamente el sustrato poroso comprende un fluoropolímero expandido tal como politetrafluoroetileno expandido.

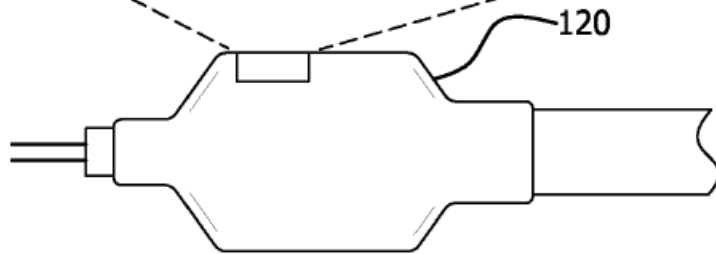
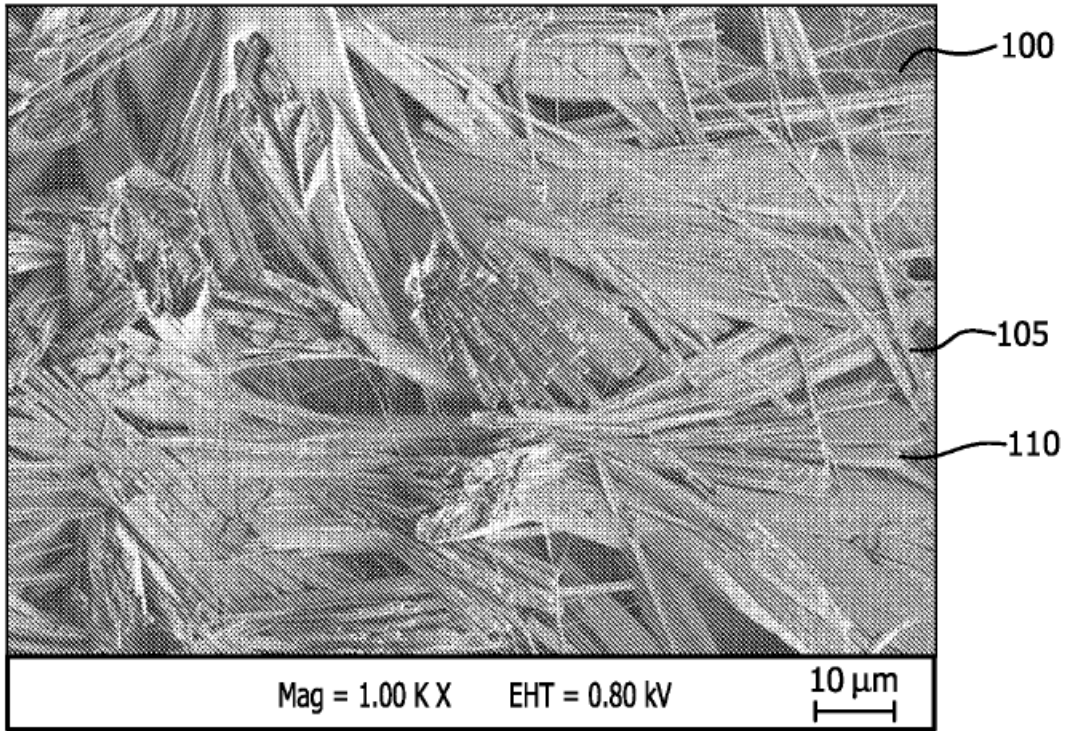


FIG. 1

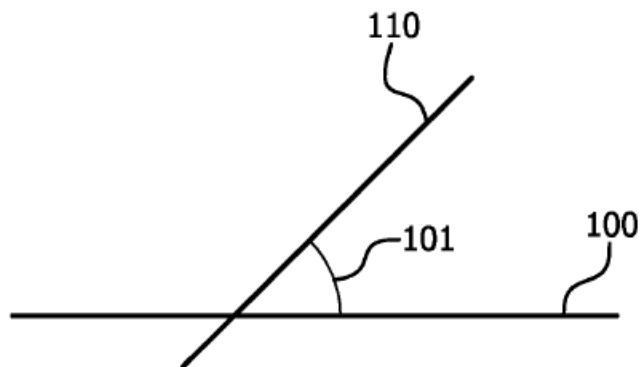


FIG. 2

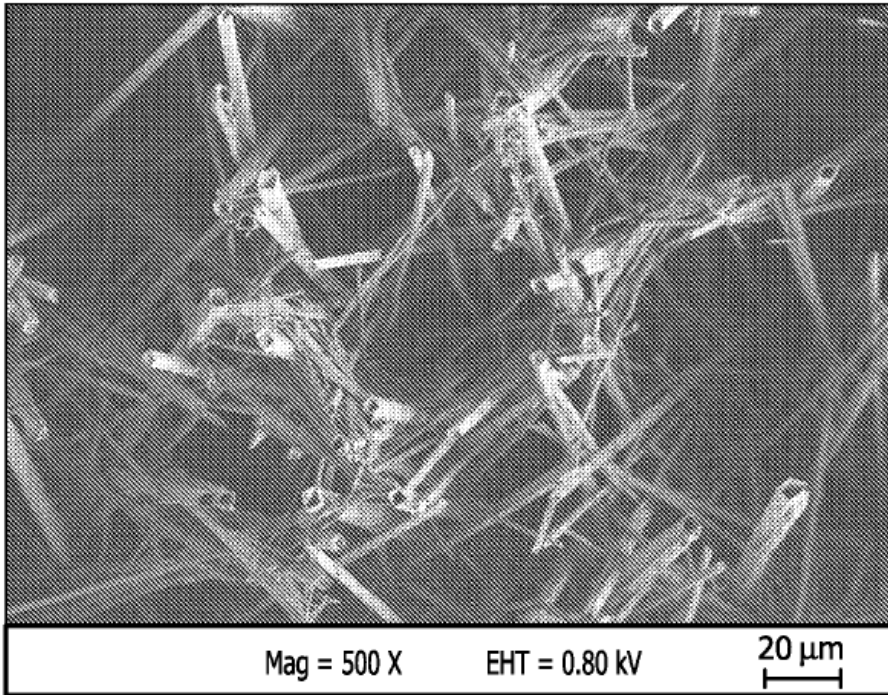


FIG. 3A

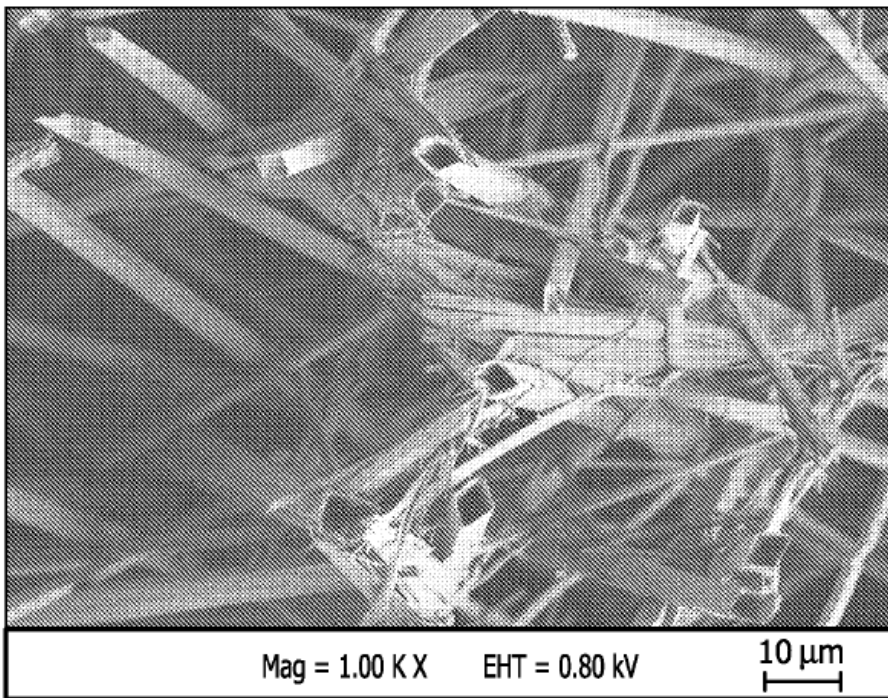


FIG. 3B

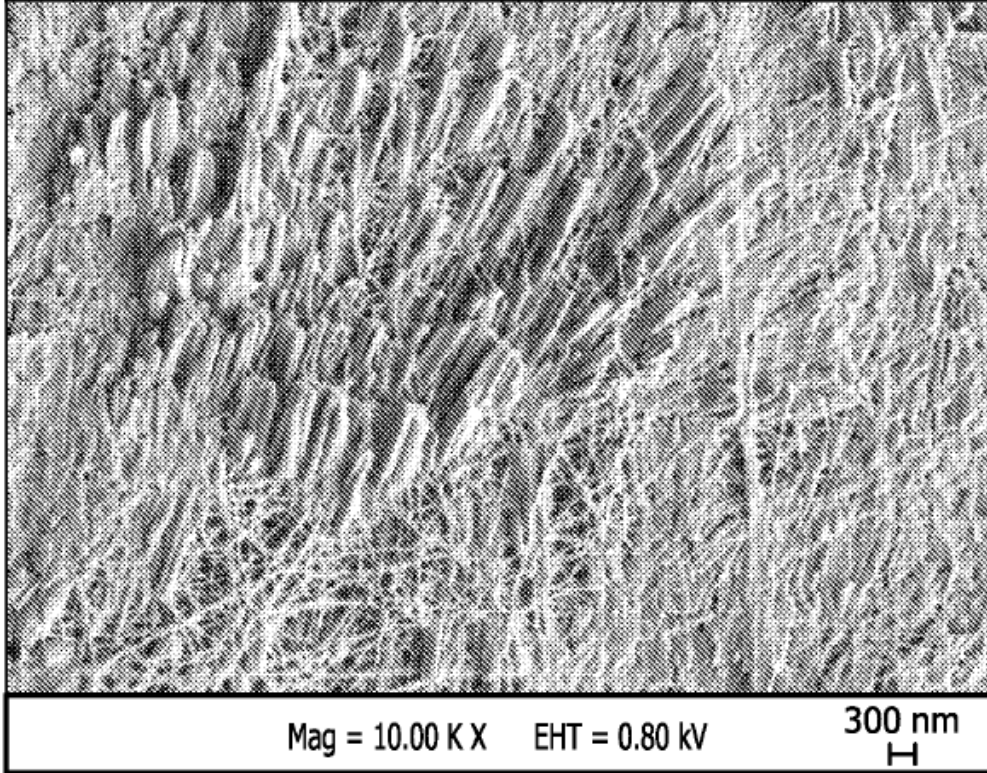


FIG. 4

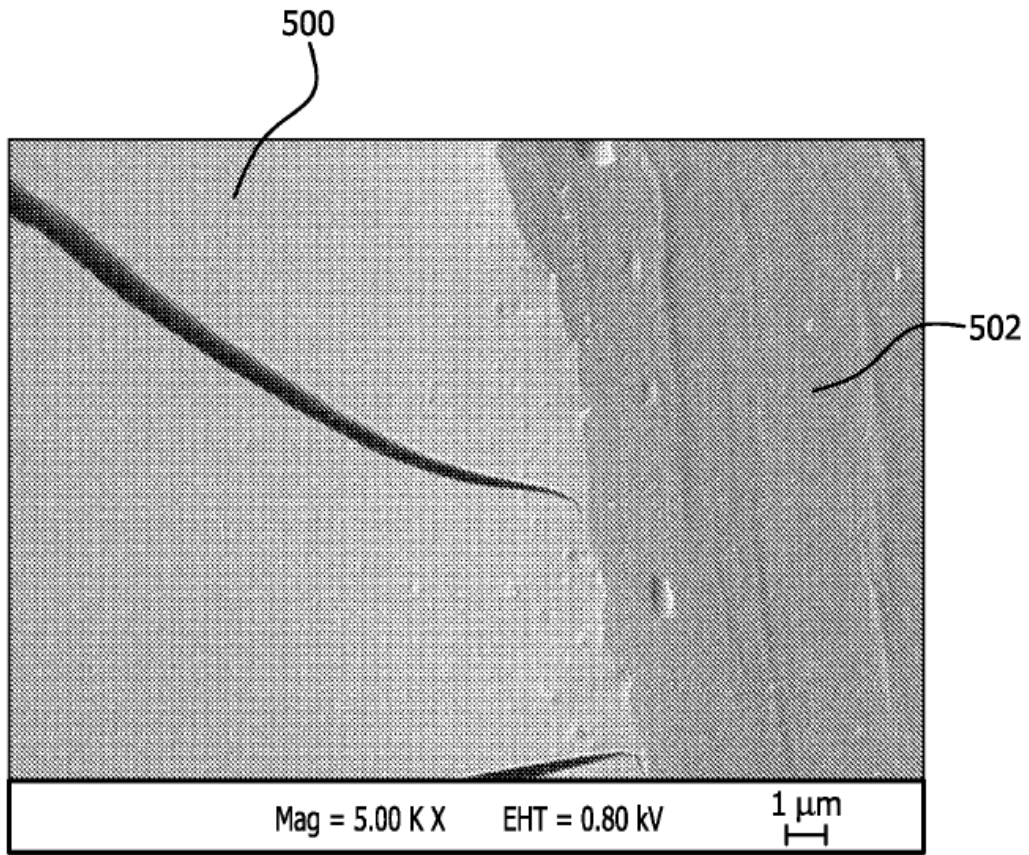


FIG. 5

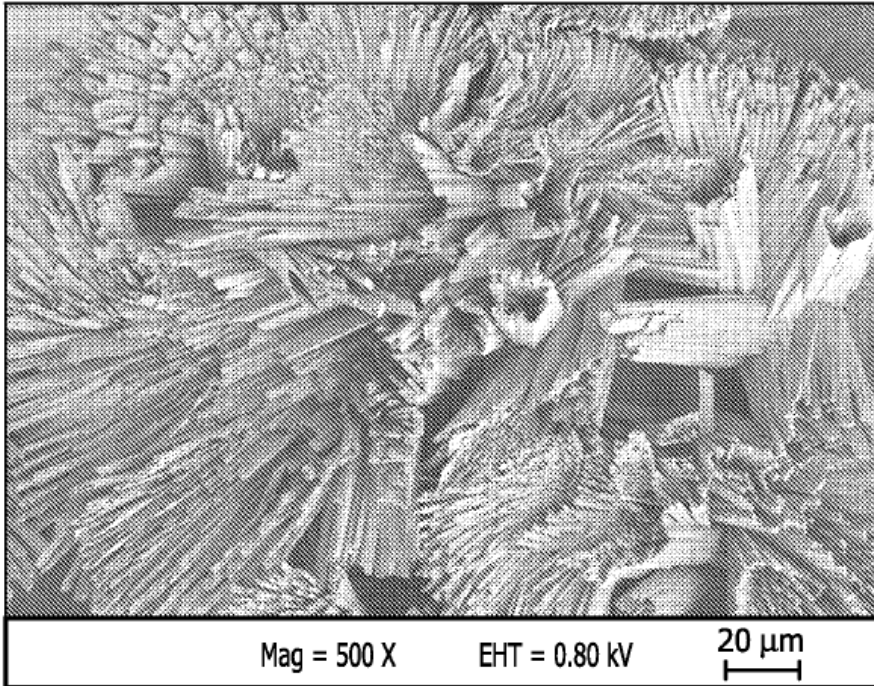


FIG. 6

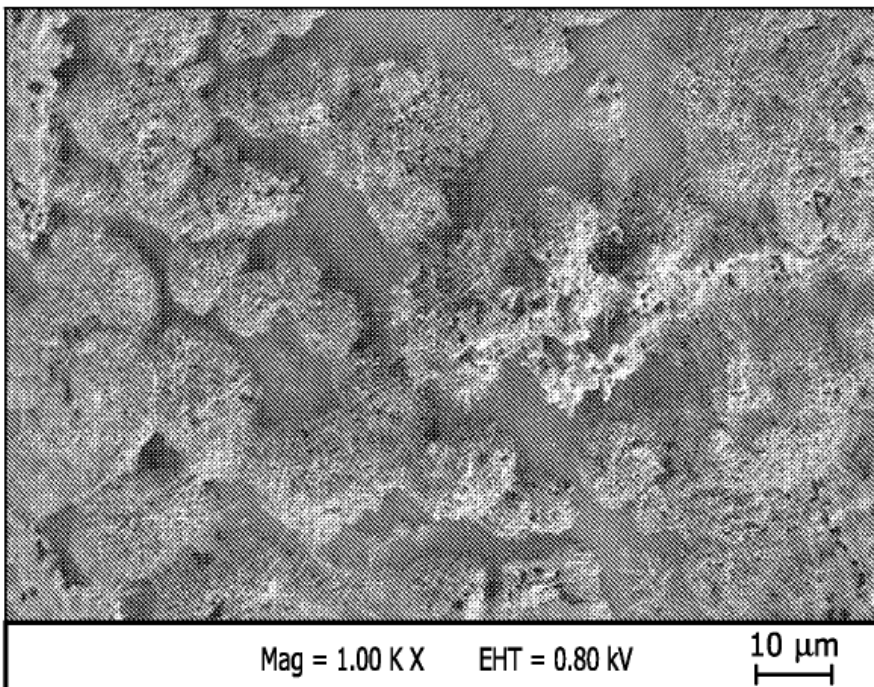


FIG. 7

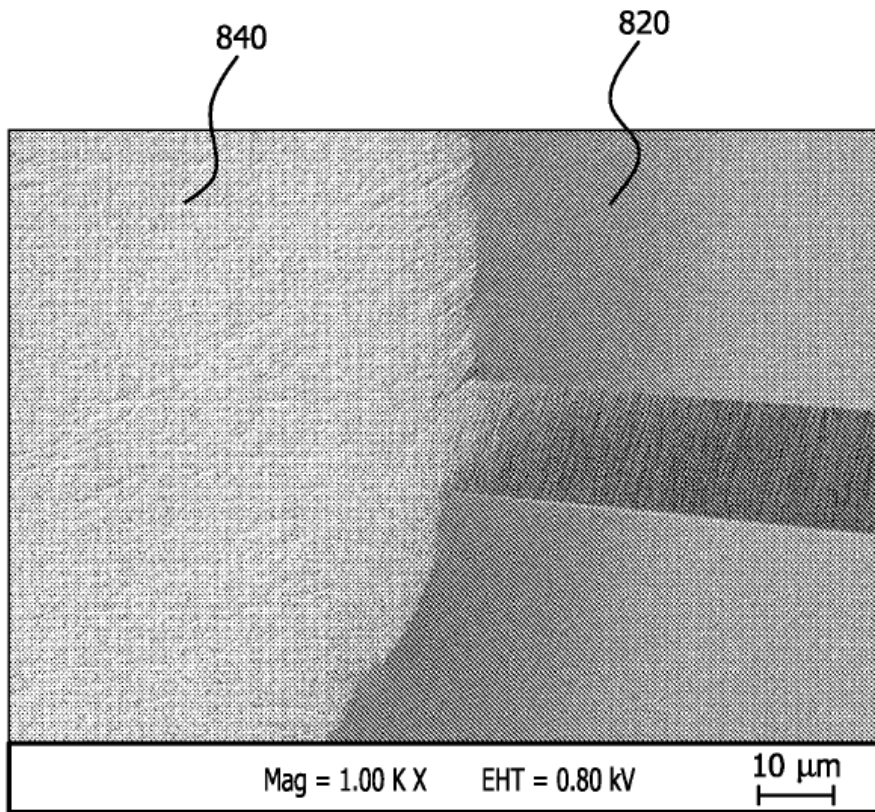


FIG. 8

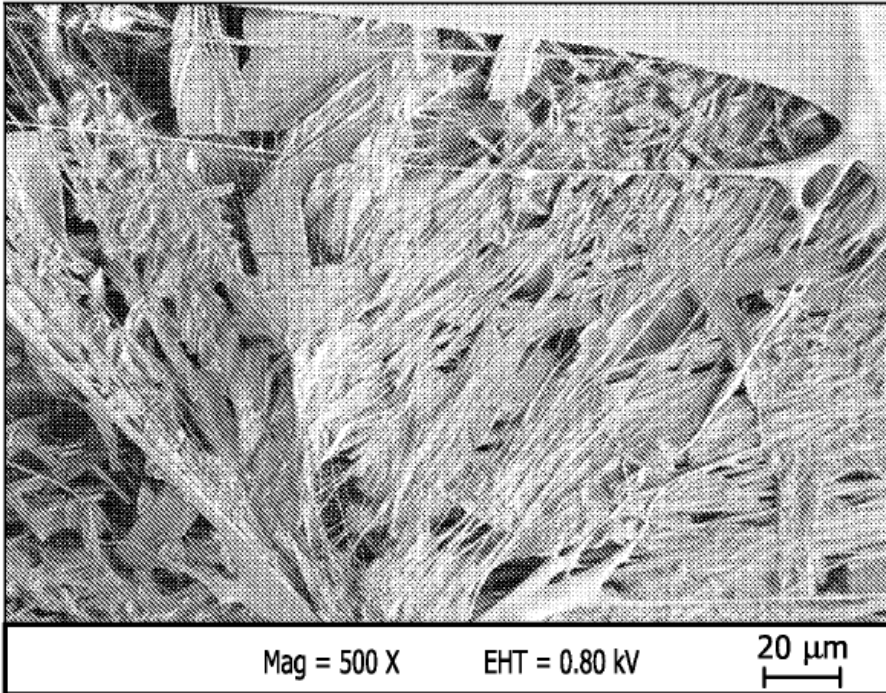


FIG. 9

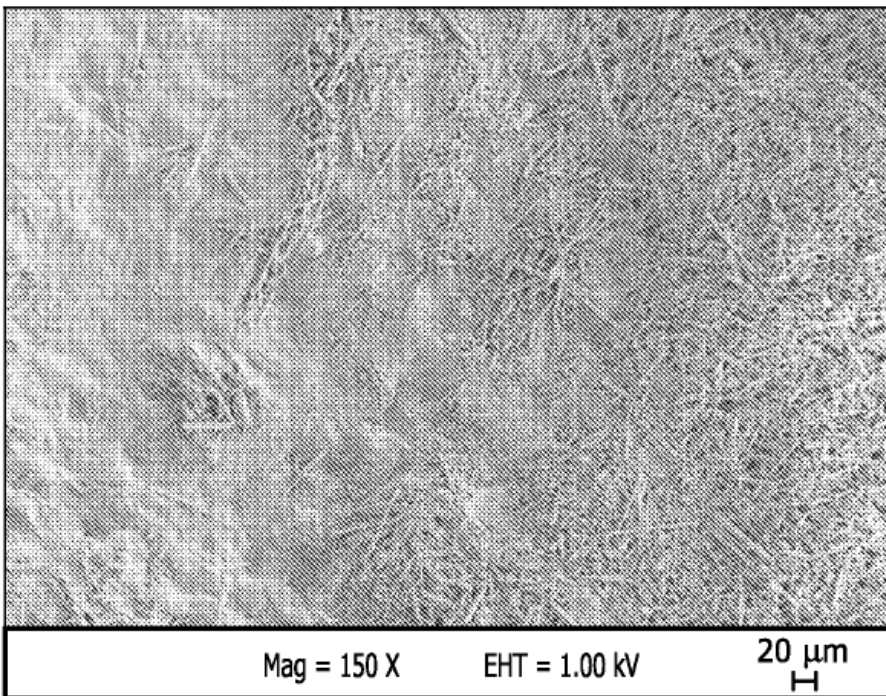
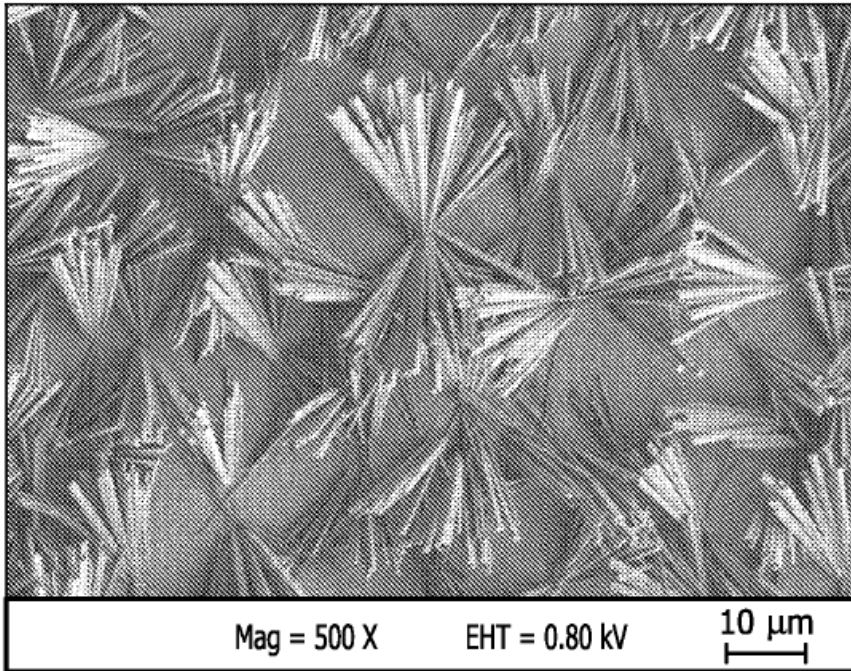
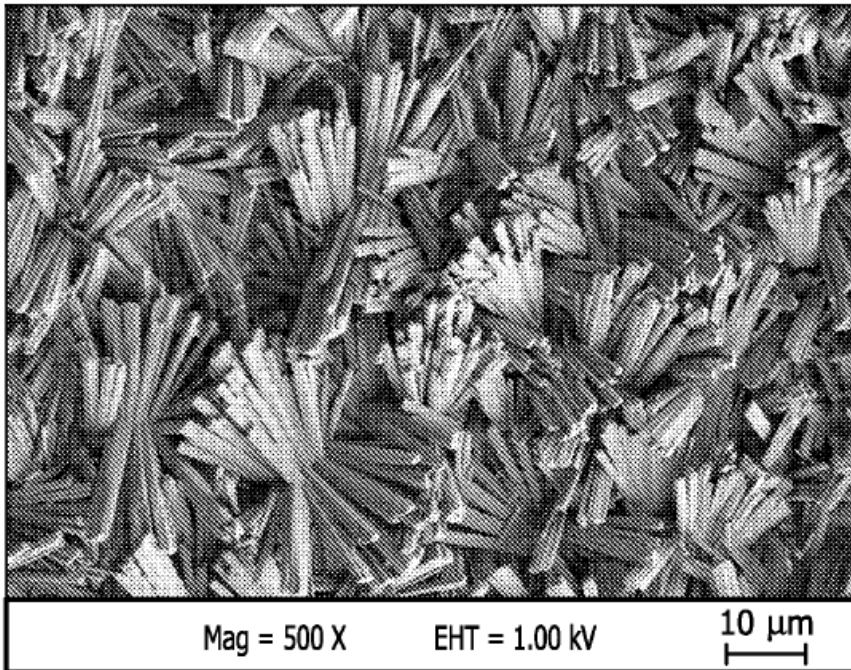


FIG. 10



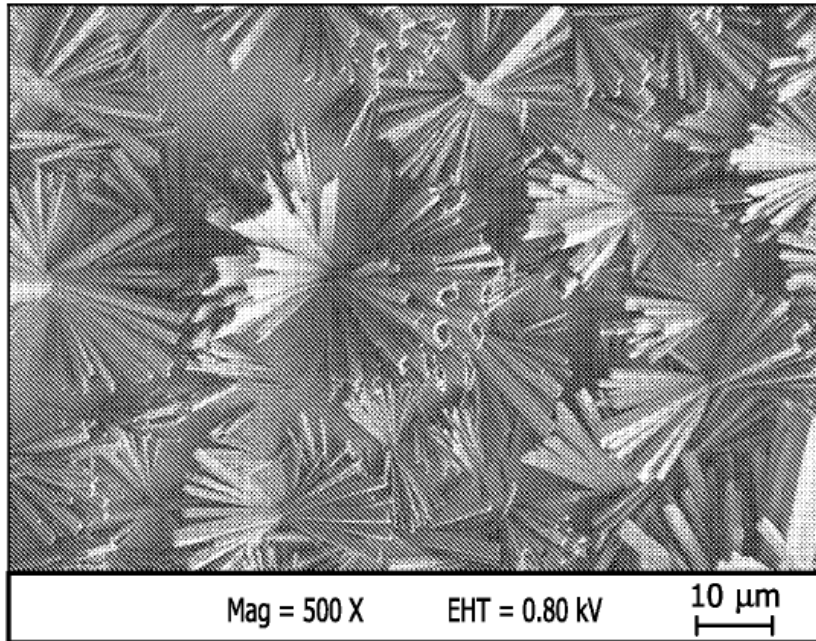
Sin recocido

FIG. 11A



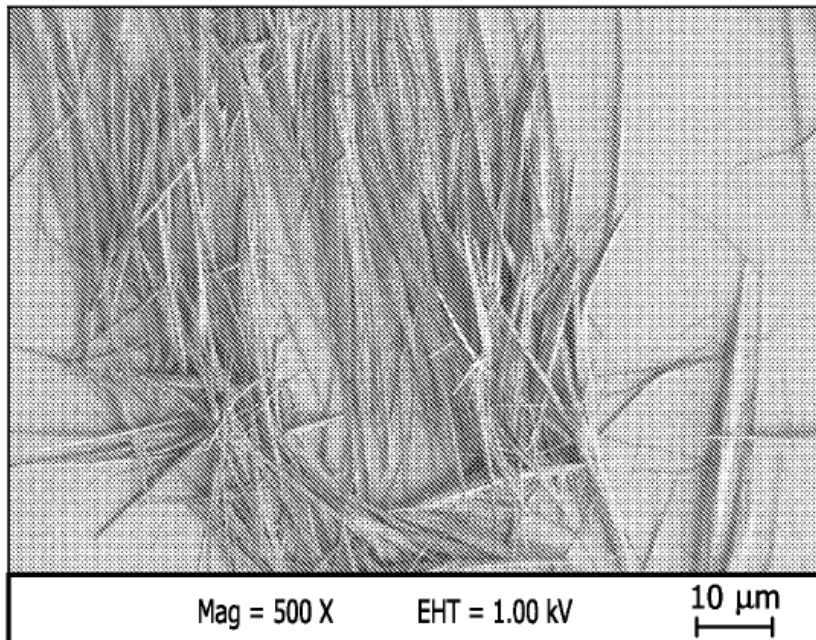
ACN

FIG. 11B



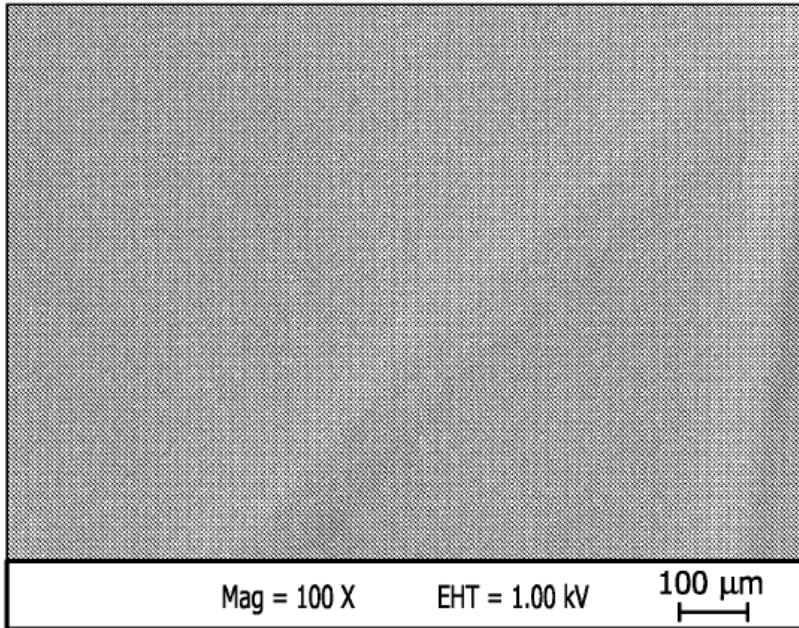
EtOH

FIG. 11C



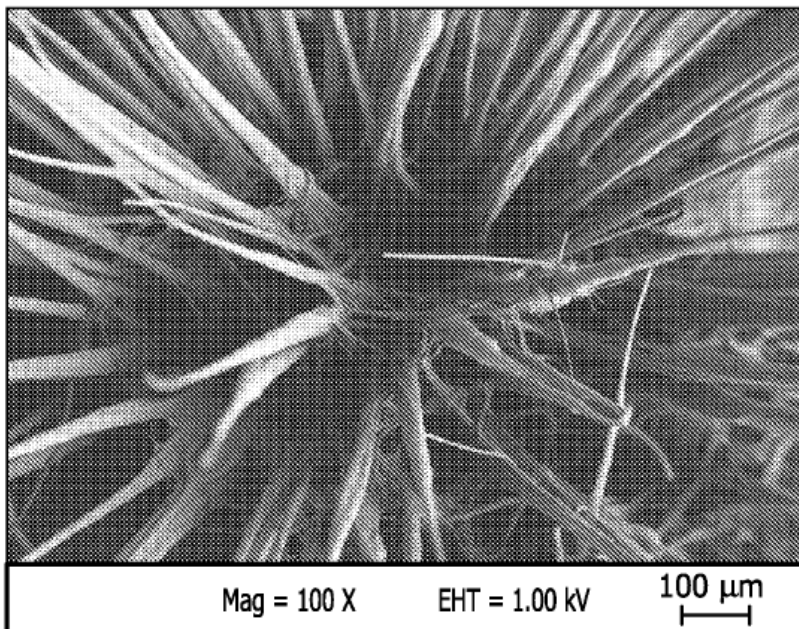
MeOH

FIG. 11D



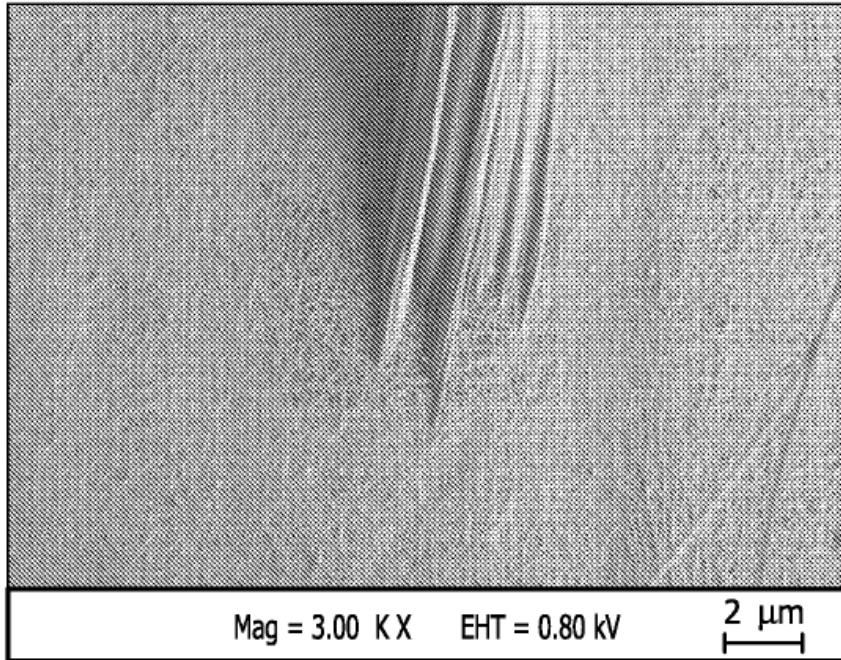
Sin recocido

FIG. 12A



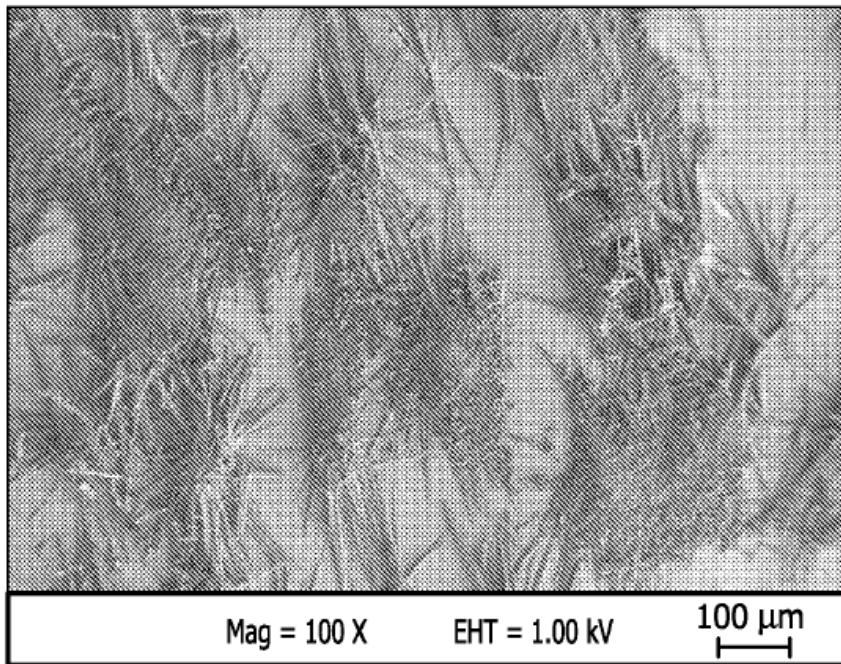
ACN

FIG. 12B



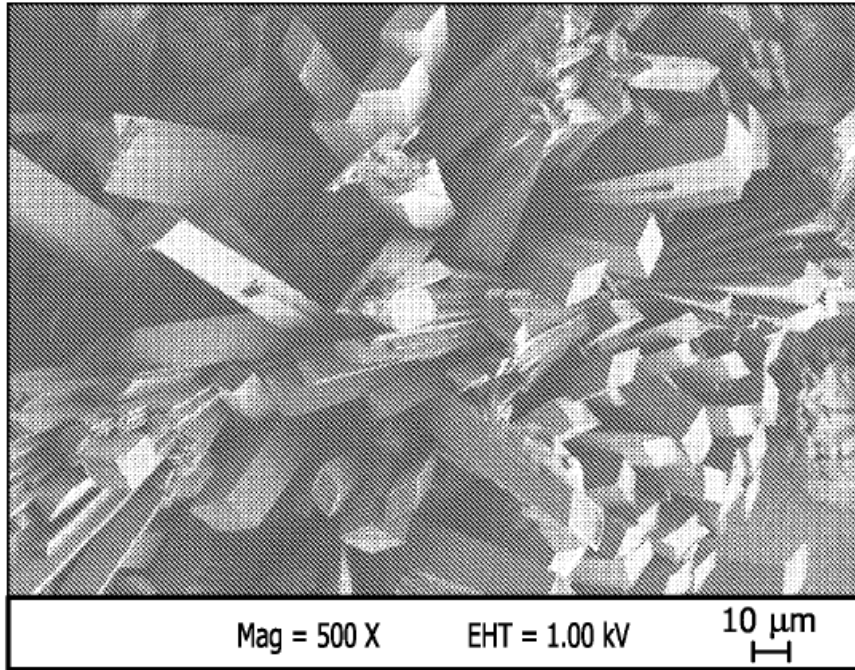
EtOH

FIG. 12C

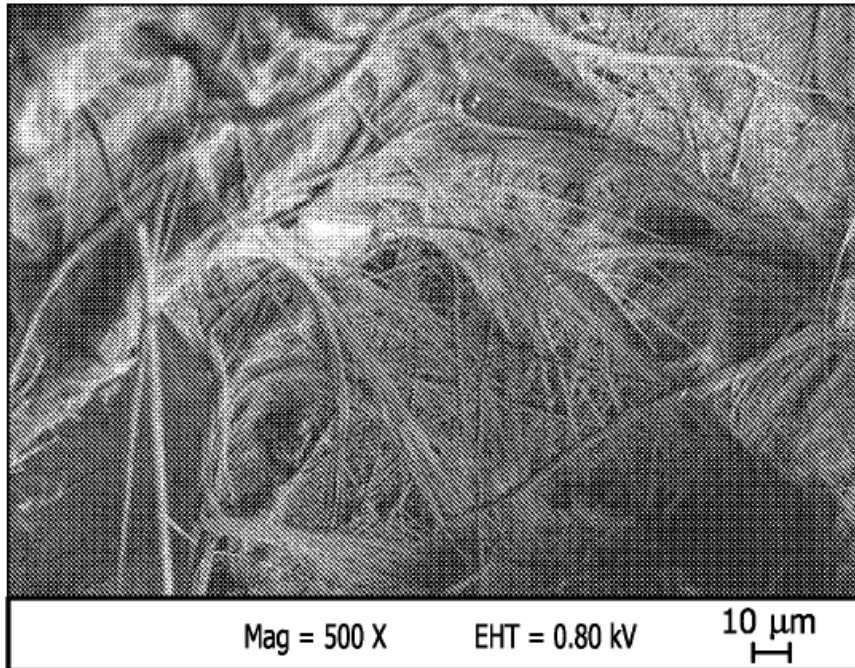


MeOH

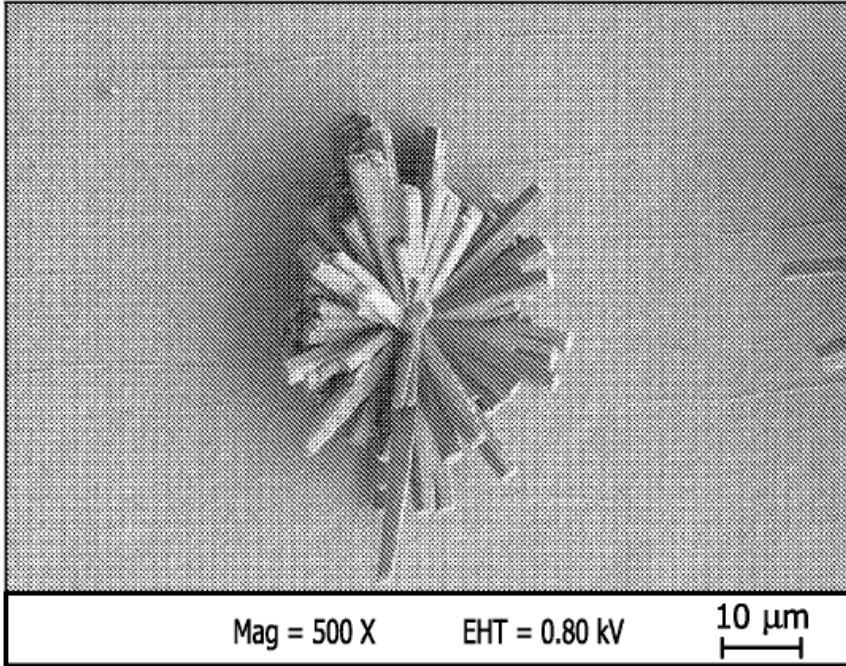
FIG. 12D



Sin recocido
FIG. 13A

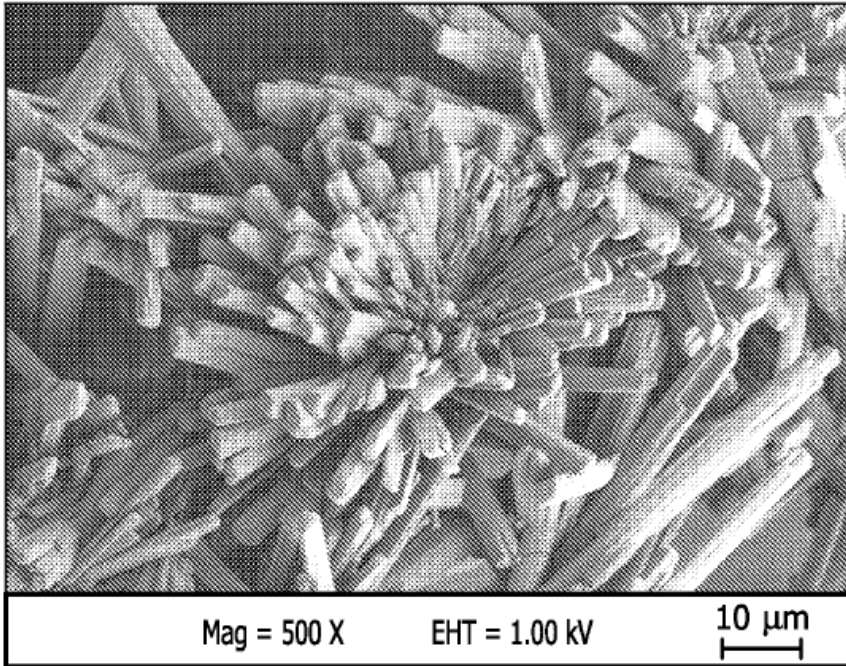


ACN
FIG. 13B



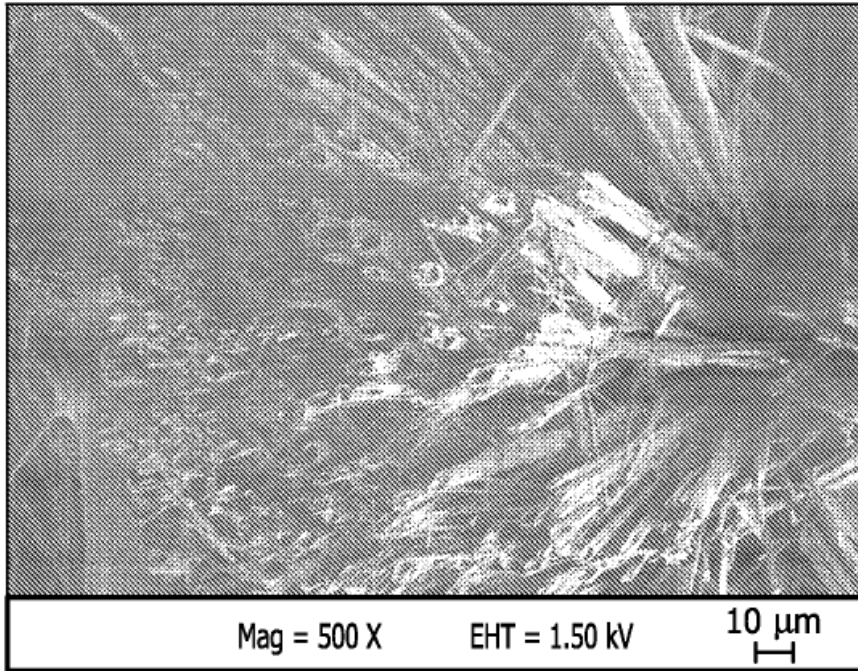
EtOH

FIG. 13C



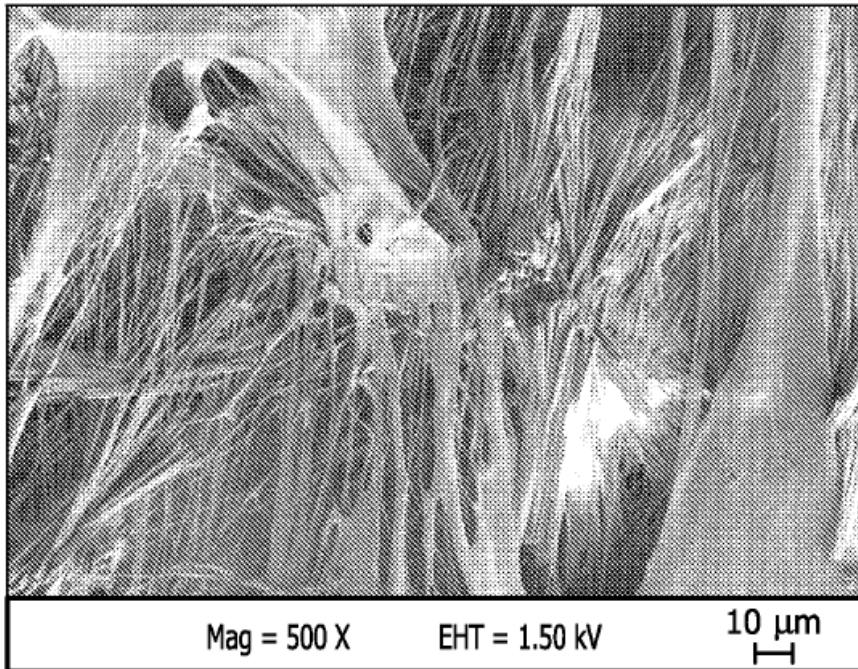
MeOH

FIG. 13D



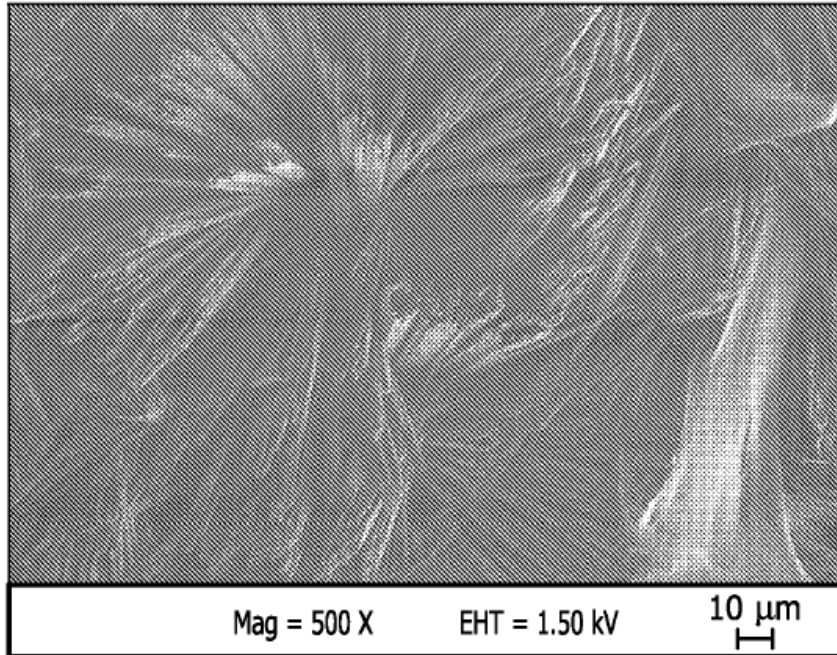
Sin recocido

FIG. 14A



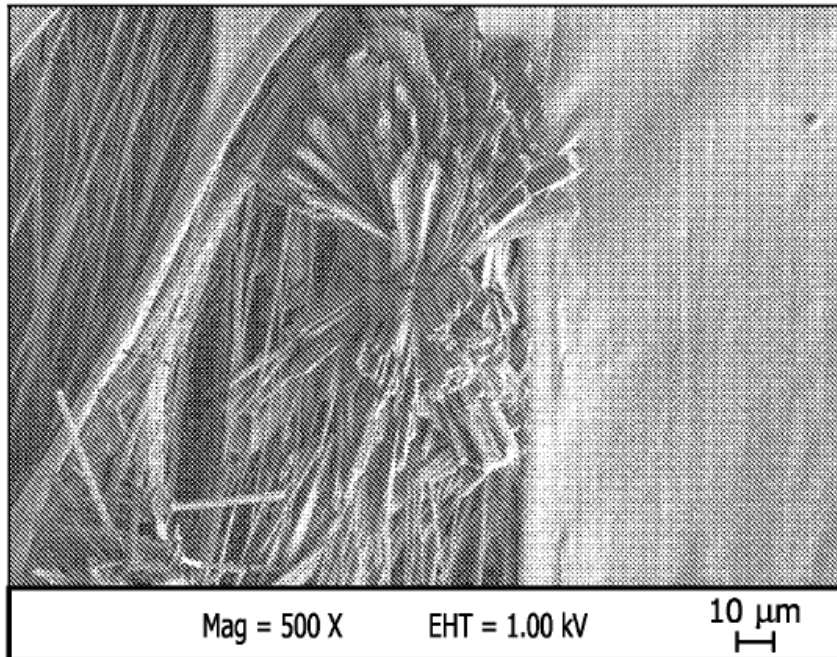
ACN

FIG. 14B



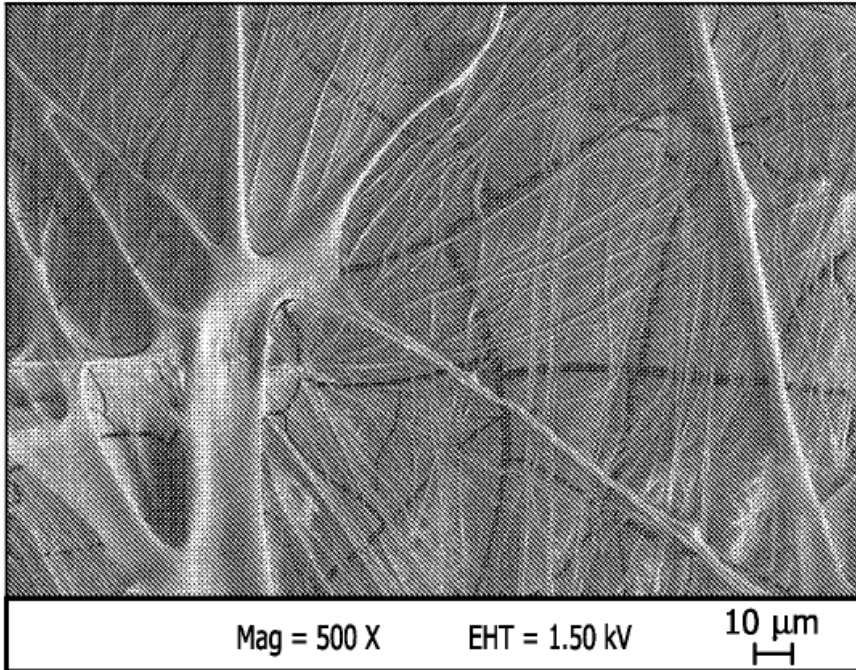
EtOH

FIG. 14C



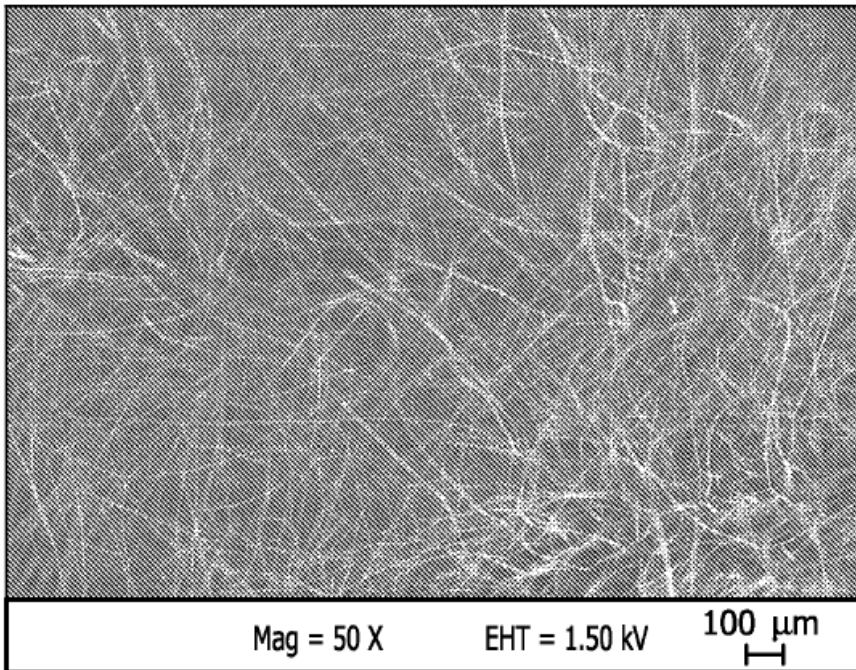
MeOH

FIG. 14D



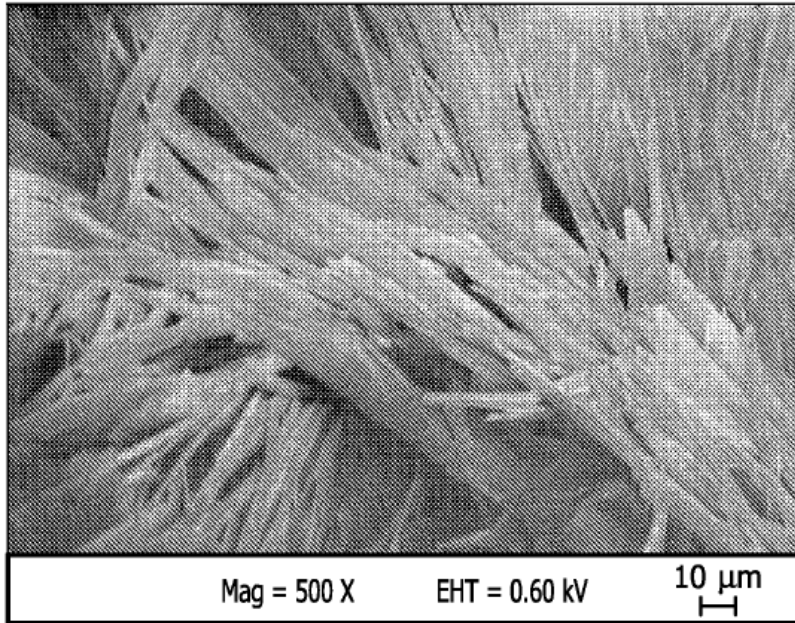
Sin recocido

FIG. 15A



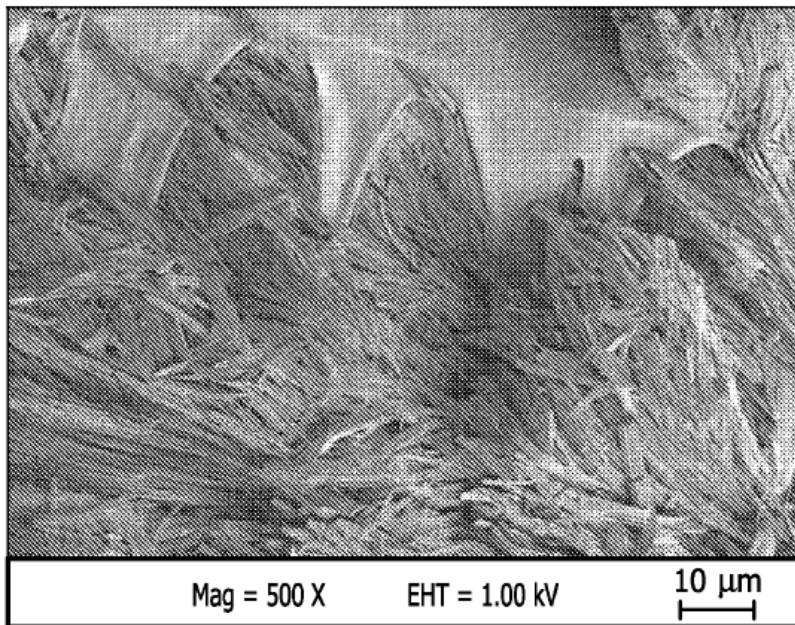
ACN

FIG. 15B



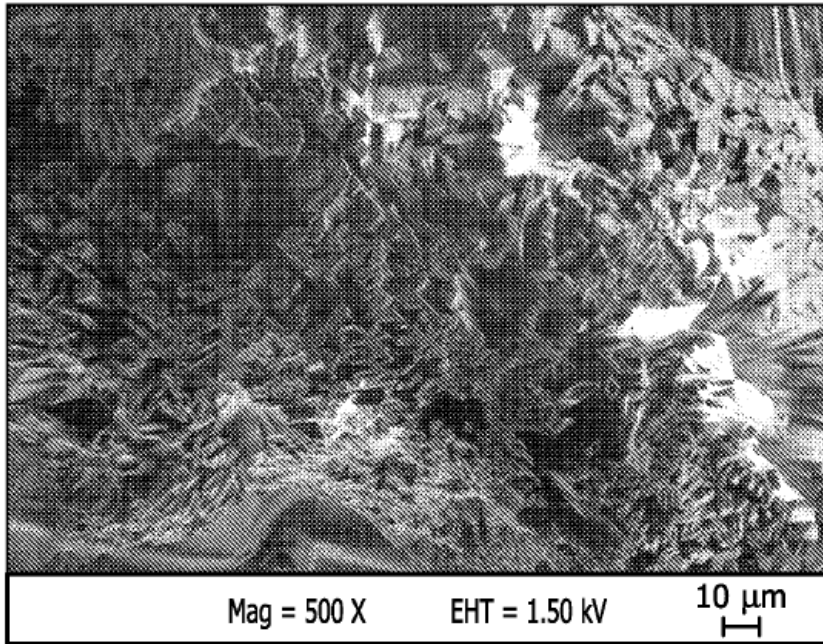
EtOH

FIG. 15C



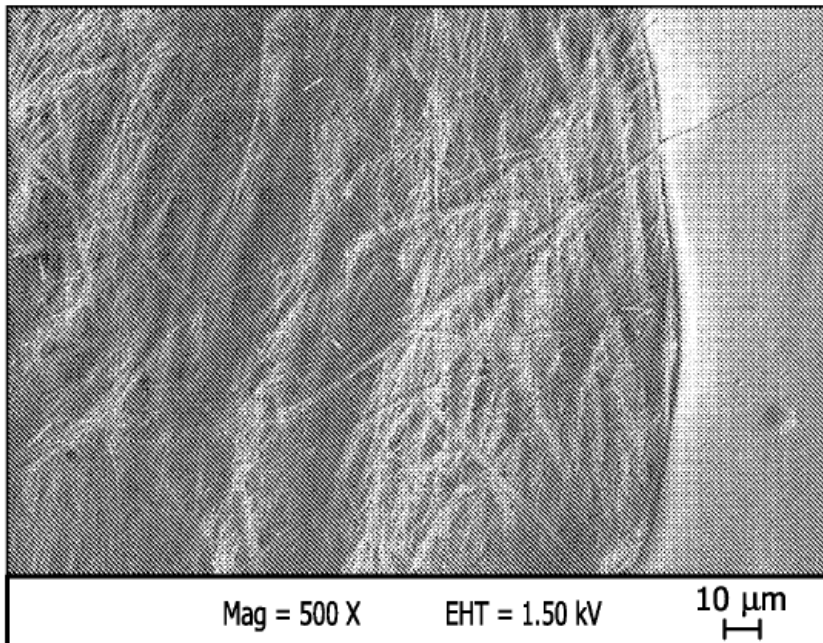
MeOH

FIG. 15D



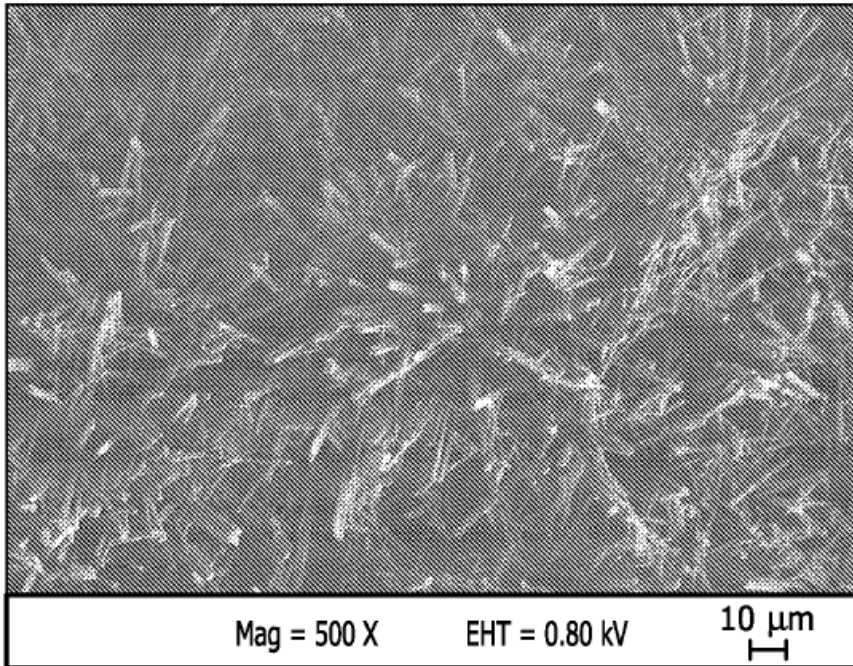
Sin recocido

FIG. 16A



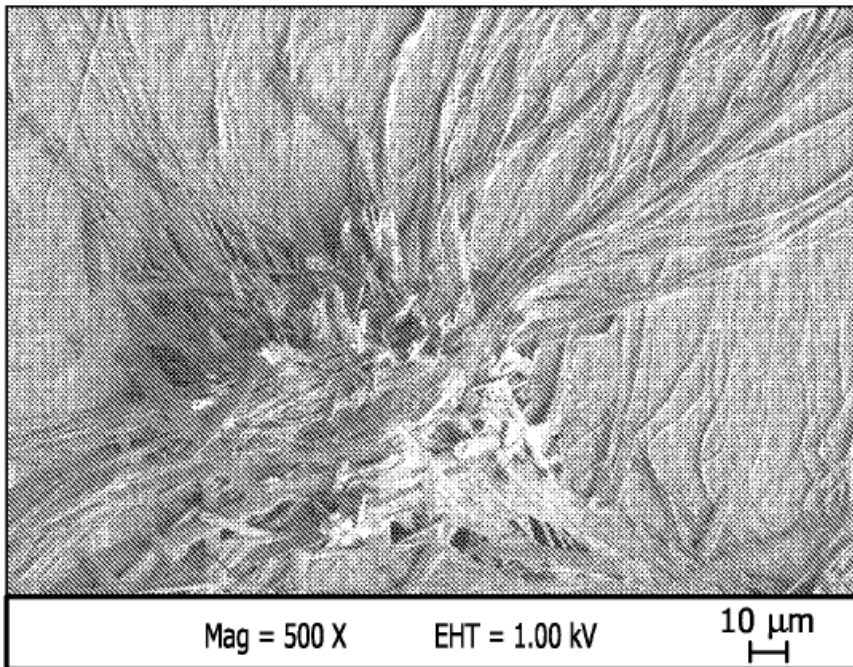
ACN

FIG. 16B



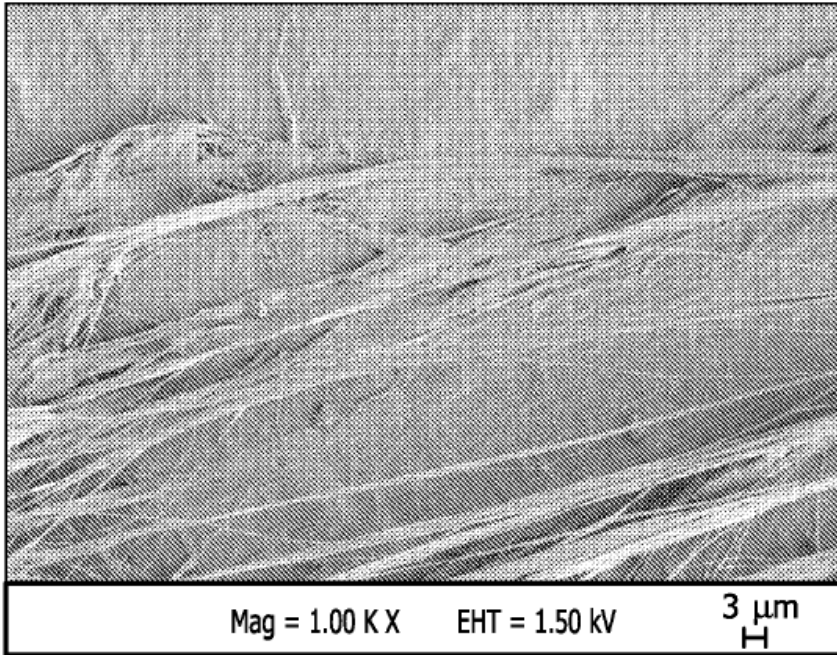
EtOH

FIG. 16C



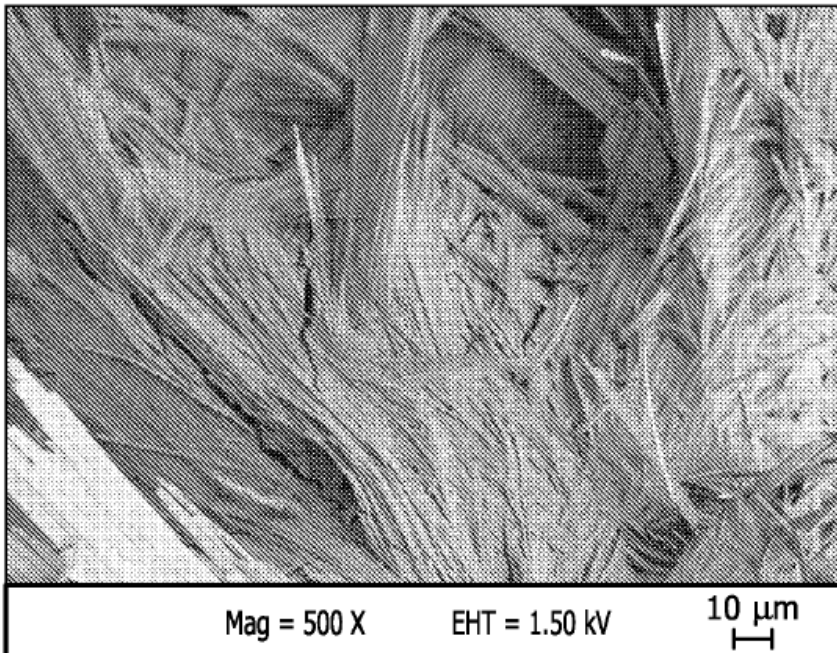
MeOH

FIG. 16D



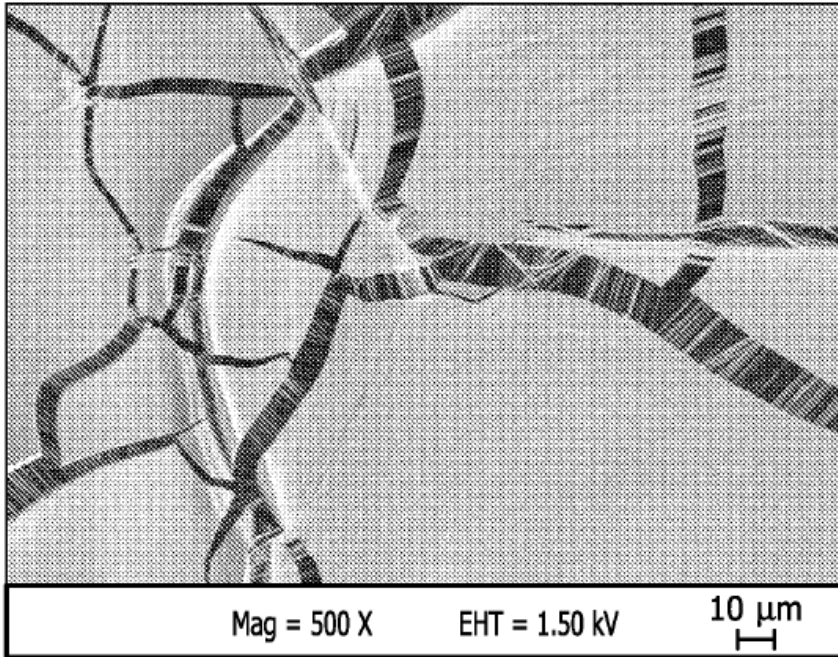
Agua

FIG. 17A



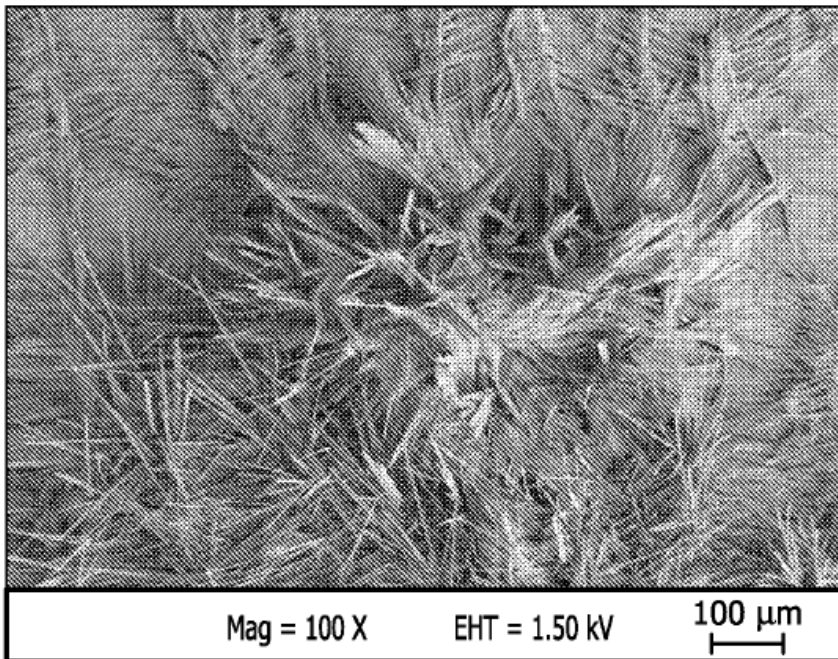
ACN

FIG. 17B



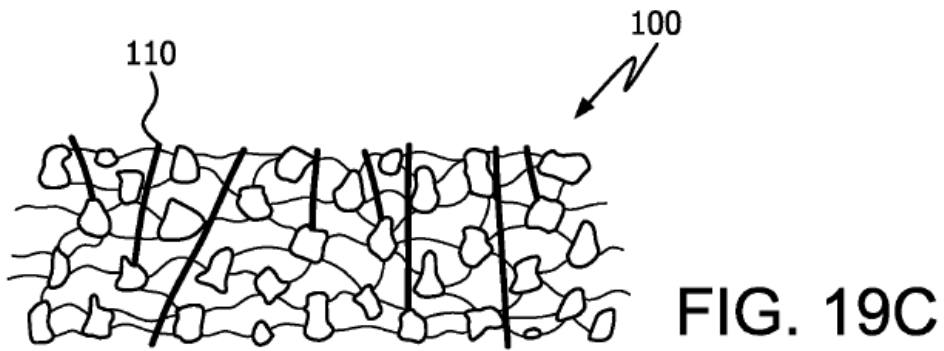
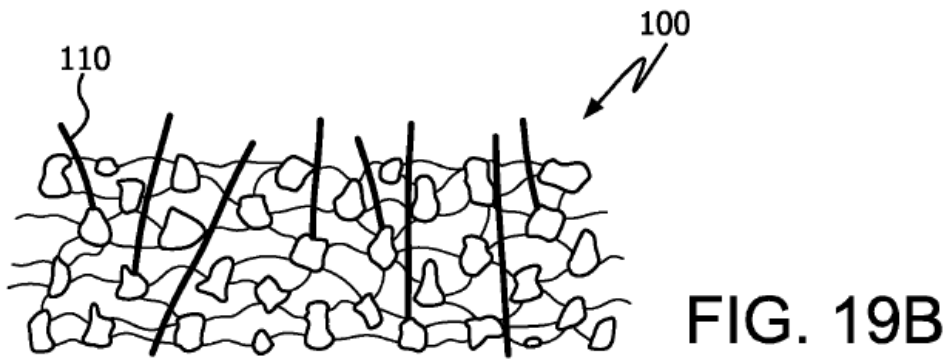
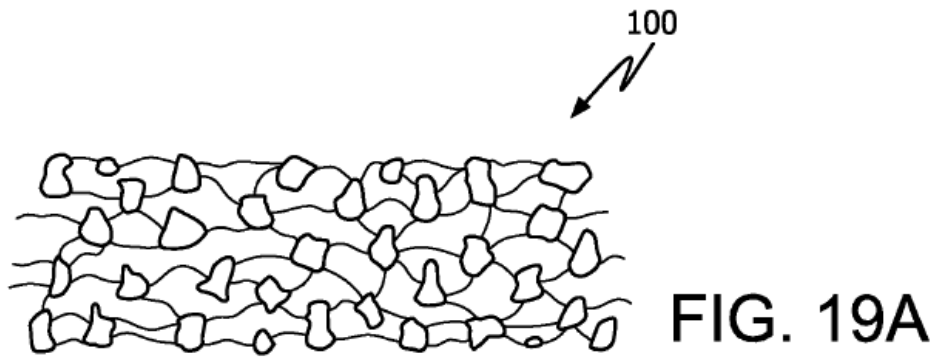
Agua

FIG. 18A



ACN

FIG. 18B



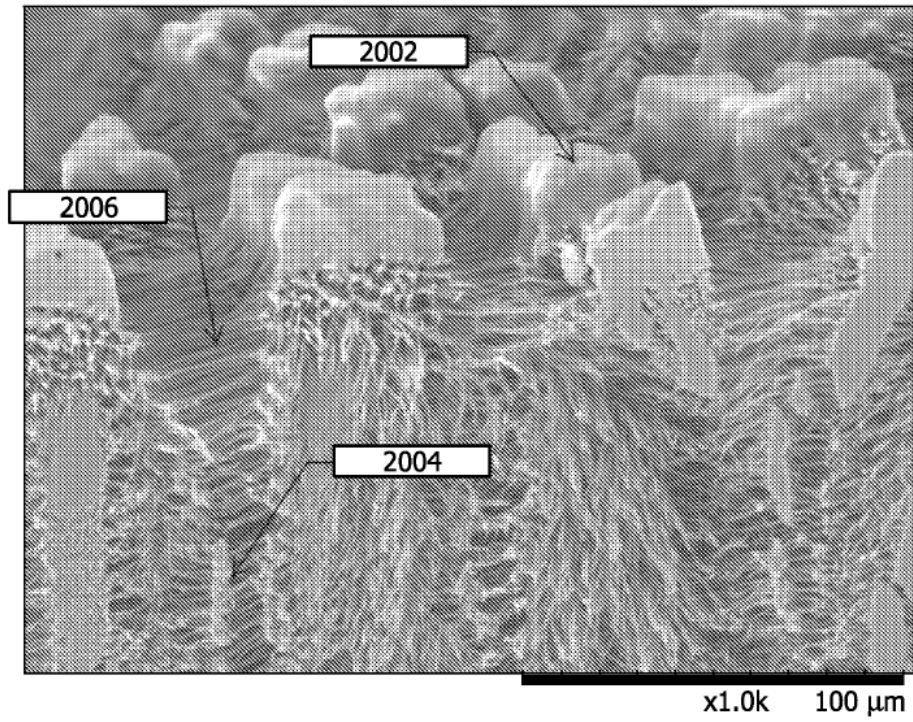


FIG. 20A

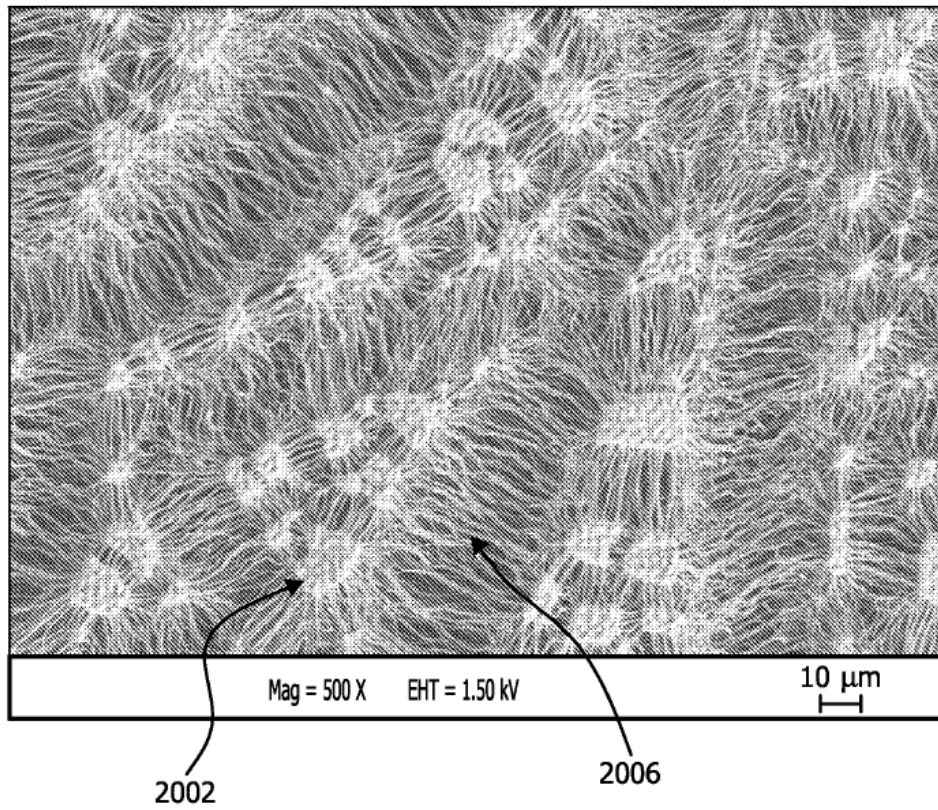


FIG. 20B

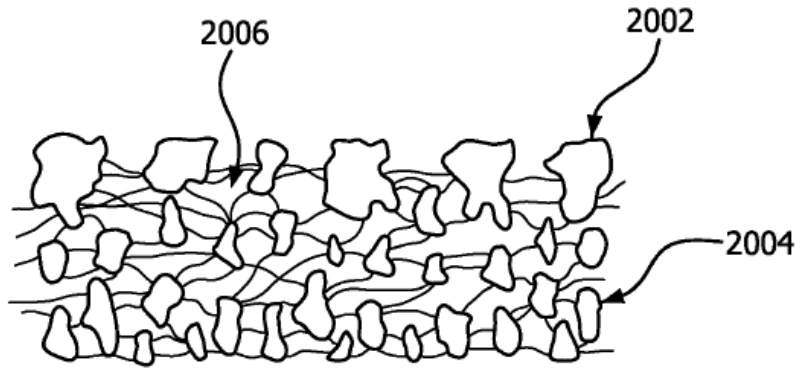


FIG. 21A



FIG. 21B



FIG. 21C

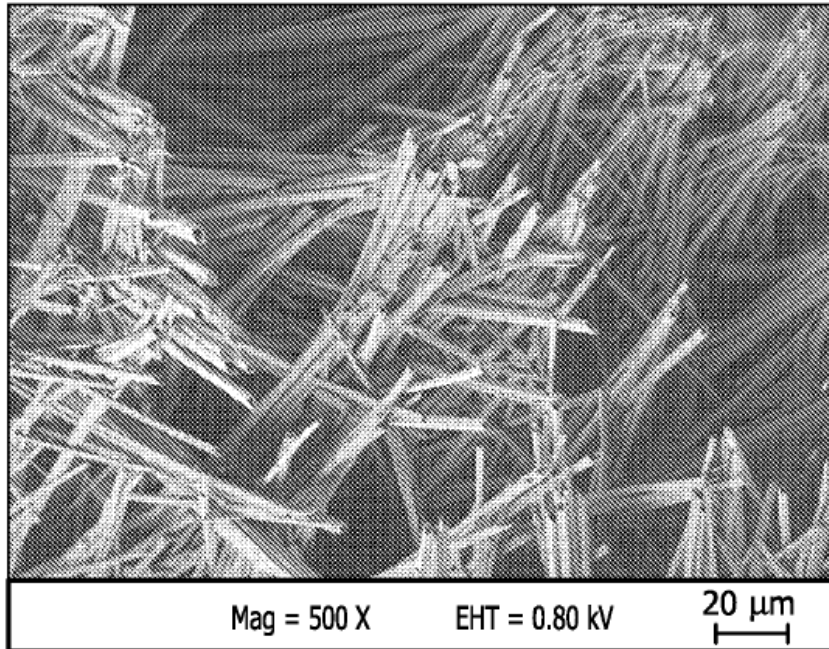


FIG. 22

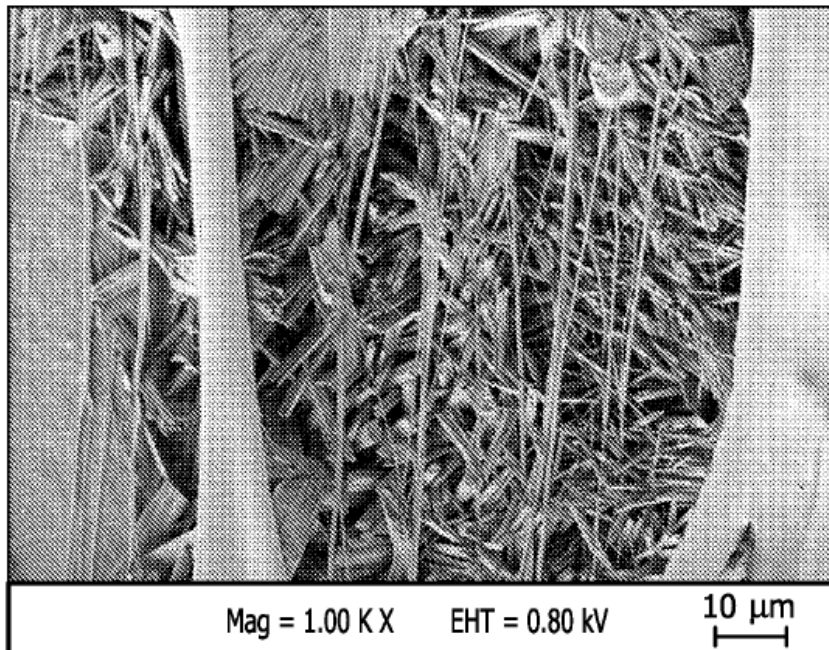


FIG. 23

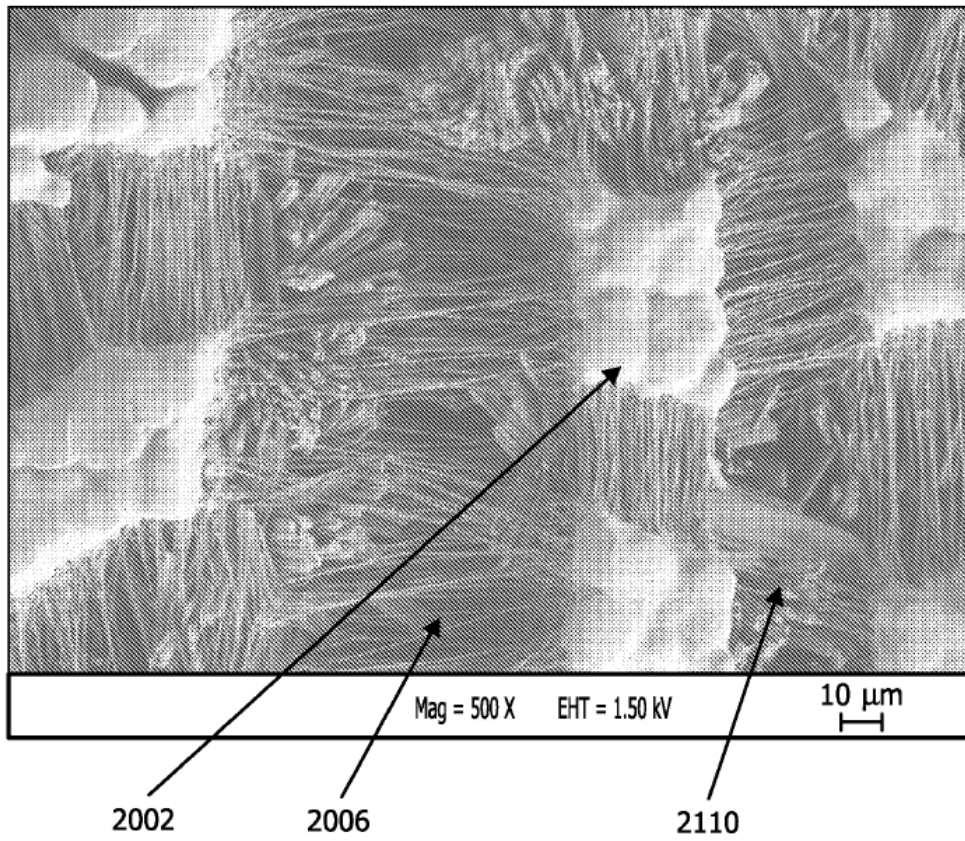


FIG. 24

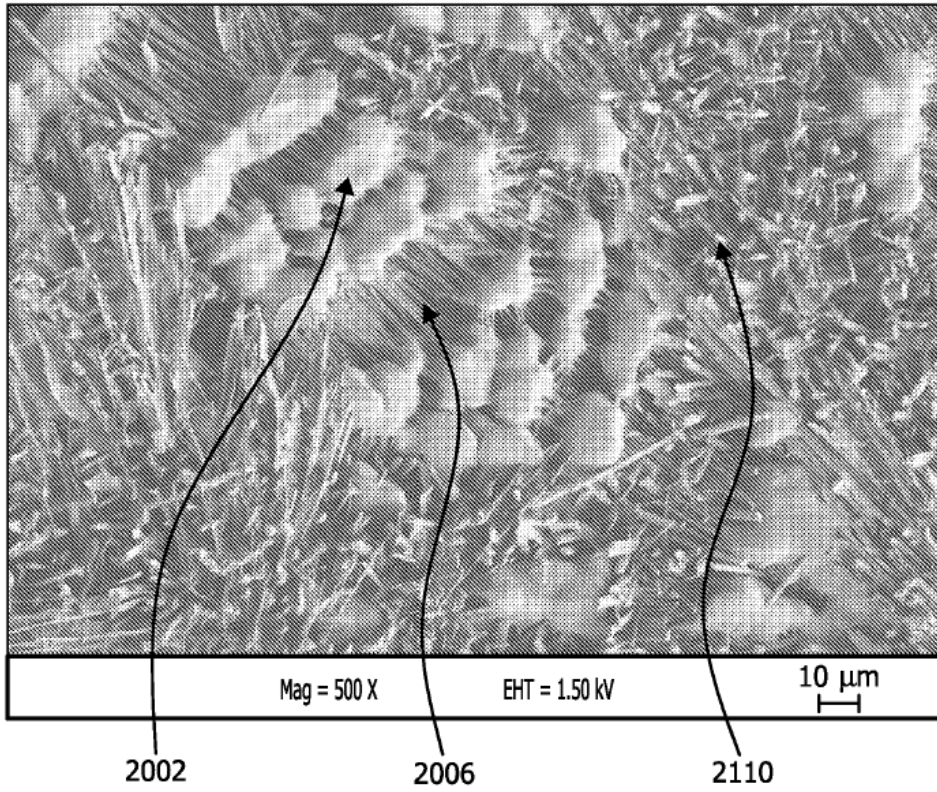


FIG. 25