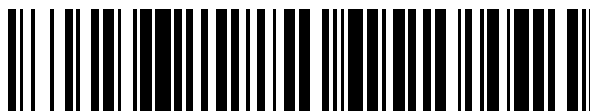


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 590**

51 Int. Cl.:

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61M 29/02 (2006.01)

A61M 25/10 (2013.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.04.2008** **PCT/EP2008/002960**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2009** **WO09124570**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.04.2008** **E 08735234 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019** **EP 2268332**

54 Título: **Procedimiento para generar una superficie bioactiva sobre una endoprótesis o sobre el globo de un catéter con globo**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2019

73 Titular/es:

AACHEN SCIENTIFIC INTERNATIONAL PTE. LTD.
(100.0%)
10 Anson Road, 03-05 International Plaza
079903 Singapore, SG

72 Inventor/es:

RÜBBEN ALEXANDER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 720 590 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

Procedimiento para generar una superficie bioactiva sobre una endoprótesis o sobre el globo de un catéter con globo

La presente invención se refiere a un procedimiento para generar una superficie bioactiva sobre el globo de un catéter con globo. La invención se refiere además a un globo de un catéter con globo.

5 Los denominados "procedimientos mínimamente invasivos" ocupan en la medicina un lugar cada vez más importante. En el marco de la radiología ha de mencionarse en este sentido la radiología intervencionista que ha contribuido esencialmente al desarrollo de técnicas mínimamente invasivas y aparatos y prótesis de materiales adecuados necesarios para ello. De este modo hoy en día tanto los cardiólogos como los radiólogos insertan en los vasos pequeñas rejillas de metal como endoprótesis vasculares, los denominados stents. En los stents
10 convencionales sin embargo, con frecuencia, se produce un engrosamiento de la pared vascular con un estrechamiento de luz como consecuencia en la zona del stent mediante una proliferación celular o mediante una acumulación de células. Además tanto cardiólogos como radiólogos introducen catéteres con globo en los vasos para abrirlos. También en estas intervenciones en la zona de la extensión puede producirse un engrosamiento de la pared vascular con un estrechamiento de luz como consecuencia mediante una proliferación celular.

15 Puede contrarrestarse este problema mediante la entrega de medicamento desde la superficie de la endoprótesis o desde la superficie del globo del catéter con globo que, para la mejora de la carga de medicamento y entrega de medicamento, puede estar provisto con un revestimiento de polímero adecuado. Normalmente se aplica un principio activo disuelto en un disolvente sobre la superficie de la endoprótesis o sobre la superficie del globo del catéter con globo, evaporándose el disolvente a continuación. El principio activo se encuentra entonces como capa sobre la
20 superficie.

Por ejemplo en los documentos US 5,102,402 y US 6,129,705 se describen posibilidades para conseguir una adherencia del principio activo mejorada frente a esto sobre la superficie. En el documento US 5,102,402 se describe un catéter con globo recubierto con medicamento. A este respecto, en una primera variante microcápsulas llenas con un principio activo o medicamento se rodean de pliegues en la superficie de globo y de este modo se sujetan en la posición respectiva de manera mecánica. En una segunda variante las microcápsulas se pegan con ayuda de un agente adherente sobre la superficie de globo. En el marco de este documento también se consideran como microcápsulas cristales de principio activo sin revestir.

En el documento US 6.129.705 se describen un catéter con globo y un stent cuyas superficies presentan en cada caso un revestimiento en el que se incrustan completamente microcápsulas llenas con un principio activo. En una variante de realización se describe un catéter con globo en cuya superficie sin revestir se han extruido microcápsulas llenas con un principio activo durante el proceso de fabricación. No obstante, en caso del llenado del principio activo en microcápsulas y la sujeción o incrustación subsiguientes de las microcápsulas sobre la superficie del globo o del stent se trata de procedimientos complejos y con ello muy costosos.

En el documento WO 01/52915 A1 se divulga un implante, en particular un stent que presenta un revestimiento de una matriz de polímero hinchable con agua. A este respecto puede aplicarse un principio activo aniónico, en particular un ácido nucleico sobre la superficie al emplearse un disolvente que permite hinchar el polímero. El disolvente es normalmente a este respecto de naturaleza acuosa.

En el documento WO 02/055122 A1 se describe un procedimiento para la fabricación de un stent cargado con principio activo en el que un stent de metal se recubre con polímero y el stent recubierto entra en contacto con un procedimiento en un disolvente orgánico que puede hinchar el polímero y el disolvente se vaporiza.

En el documento WO 2006/032904 A2 se describen implantes que se impregnan con ayuda de un agente hinchante y triclosán. Sin embargo, en el caso de los implantes no se trata ni de endoprótesis ni de catéteres con globo.

Por lo tanto un primer objetivo de la presente invención es facilitar un procedimiento ventajoso para generar una superficie bioactiva sobre el globo de un catéter con globo. Un segundo objetivo de la invención es facilitar un globo ventajoso de un catéter con globo.

El primer objetivo se resuelve mediante un procedimiento según la reivindicación 1, el segundo objetivo mediante un globo de un catéter con globo según la reivindicación 11. Las reivindicaciones dependientes contienen diseños ventajosos de la invención. Las características son ventajosas tanto individualmente como en combinación entre sí.

En el procedimiento de acuerdo con la invención para generar una superficie bioactiva sobre el globo de un catéter con globo la superficie del globo se empapa y se humedece con una solución de un principio activo. A continuación el disolvente se separa del principio activo.

A este respecto se trata de un procedimiento muy sencillo y asequible en el que el principio activo, como consecuencia de empapar la superficie total o parcialmente se incrusta en la superficie o se adhiere a la superficie. En el marco del procedimiento de acuerdo con la invención se utiliza el principio de soldadura con disolventes (solvent welding). El procedimiento de acuerdo con la invención provoca, en comparación con un simple

desprendimiento del principio activo sobre la superficie, una adherencia mejorada del principio activo sobre o en la superficie. Además, en comparación con los procedimientos descritos en los documentos US 5,102,402 y US 6,129,705 se trata de un procedimiento considerablemente más sencillo y asequible.

- 5 La superficie del globo se empapa con ayuda de la solución del principio activo. Como disolventes pueden emplearse por ejemplo dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), cloruro de metileno o cloroformo. Estos disolventes son miscibles con agua.

Al empaparse la superficie del globo con ayuda de la solución del principio activo el empapado y el humedecimiento pueden llevarse a cabo simultáneamente. La superficie del globo puede humedecerse por ejemplo mediante inmersión, pulverización o pipeteado con la solución del principio activo.

- 10 Se emplea un globo cuya superficie comprenda un polímero, concretamente nailon o una mezcla de nailon y Pebax.

El principio activo empleado puede comprender en particular tretinoína y/o antagonistas de receptor huérfano y/o corticoesteroides y/o hormonas esteroides y/o paclitaxel y/o taxol y/o rapamune y/o tacrolimus y/o proteína hidrófoba y/o sustancias que alteran la proliferación celular. Como hormonas esteroides pueden emplearse por ejemplo metilprednisolona, dexametasona o estradiol.

- 15 Ventajosamente puede eliminarse el exceso de principio activo y disolvente de la superficie humedecida mediante un movimiento del globo, por ejemplo centrifugación o eliminación por golpes. Mediante el movimiento del globo, en particular mediante centrifugación se consigue una distribución uniforme del disolvente y con ello también del principio activo sobre la superficie del globo. Esto previene de manera efectiva una posible formación de grumos.

- 20 Además la superficie del globo puede aumentarse antes del empapado. Por ejemplo la superficie del globo puede aumentarse de manera mecánica, térmica o química. La superficie del globo puede aumentarse en particular mediante estructuración o perfilado. Por ejemplo la superficie del globo puede estructurarse o perfilarse mediante raspado. Ventajosamente mediante el aumento de la superficie del globo sobre la superficie se crean depresiones con una profundidad de 5-50 μm y un ancho de 5-50 μm .

- 25 La superficie del globo se humedece con una solución de un principio activo en un disolvente miscible con agua, presentando el principio activo una solubilidad de como máximo 0,9 mg/ml en agua destilada. El disolvente puede separarse del principio activo al sumergirse el globo humedecido en agua. A este respecto el principio activo insoluble en agua se precipita y se separa parcialmente sobre la superficie del globo. Dado que la superficie del globo está empapada el principio activo se incrusta total o parcialmente en la superficie o se adhiere al menos a la superficie. Como disolvente soluble en agua pueden emplearse en particular los disolventes anteriormente citados.

- 30 El globo de acuerdo con la invención de un catéter con globo comprende una superficie no recubierta. Un principio activo no encapsulado está incrustado al menos parcialmente en el material de la superficie. El principio activo puede estar incrustado por tanto total o parcialmente en la superficie. También en el caso de una incrustación solo parcial el principio activo se adhiere al menos en la superficie.

- 35 El material de la superficie del globo comprende nailon o una mezcla de nailon y Pebax. El globo puede componerse también de nailon o una mezcla de nailon y Pebax.

El principio activo incrustado al menos parcialmente en la superficie puede comprender en particular tretinoína y/o antagonistas de receptor huérfano y/o corticoesteroides y/o hormonas esteroides y/o paclitaxel y/o taxol, derivados de taxol y/o rapamune y/o tacrolimus y/o proteína hidrófoba y/o sustancias que alteran la proliferación celular. Las hormonas esteroides pueden comprender por ejemplo metilprednisolona, dexametasona o estradiol.

- 40 El catéter con globo de acuerdo con la invención comprende un globo de acuerdo con la invención tal como el que se ha descrito anteriormente. Tanto el globo de acuerdo con la invención como el catéter con globo de acuerdo con la invención tienen la ventaja de que pueden fabricarse fácilmente y de manera asequible, y garantizan además una adherencia segura del principio activo sobre la superficie a consecuencia de la incrustación al menos parcial del mismo.

- 45 Otras características, propiedades y ventajas de la presente invención se describen a continuación mediante ejemplos de realización con referencia a las figuras adjuntas. Las características son ventajosas tanto individualmente como en combinación entre sí.

La figura 1 muestra esquemáticamente un catéter con globo, que se pulveriza con la solución de un principio activo.

- 50 La figura 2 muestra esquemáticamente un corte a través de una parte de la superficie del globo de un catéter con globo, sobre cuya superficie empapada se encuentra la solución de un principio activo.

La figura 3 muestra esquemáticamente un corte a través de una parte de la superficie del globo de un catéter con globo, en cuya superficie está incrustado un principio activo.

La figura 4 muestra esquemáticamente la inmersión de un catéter con globo humedecido con la solución de un principio activo en un baño de agua.

La figura 5 muestra esquemáticamente un corte a través de una parte de la superficie del globo empapada situada en el agua del catéter con globo.

- 5 La figura 6 muestra esquemáticamente un corte a través de una parte de la superficie del globo de un catéter con globo, en cuya superficie raspada está incrustado un principio activo.

Un ejemplo de realización de la presente invención se describe con más detalle a continuación mediante las figuras 1 a 6. La figura 1 muestra esquemáticamente un catéter con globo 1, que se pulveriza con ayuda de un dispositivo de pulverización 5 con la solución 6 de un principio activo 7 en un disolvente 8 miscible con agua. El catéter con globo 1 comprende una sonda de catéter 2 y un globo 3. El globo 3 rodea una parte de la sonda de catéter 2. El globo 3 se compone de nailon o una mezcla de nailon y Pebax. La superficie del globo 3 se pulveriza con ayuda del dispositivo de pulverización 5 con una solución 6 de un principio activo 7 en un disolvente 8 miscible con agua y de esta manera se humedece. En lugar de la pulverización el globo 3 del catéter con globo 1 puede sumergirse también en la solución de un principio activo en un disolvente miscible con agua o pipetarse con este. El disolvente 8 provoca que la superficie del globo 3 se remoje.

La figura 2 muestra esquemáticamente un corte a través de una parte de la superficie del globo 3 del catéter con globo 1, cuya superficie se ha humedecido con la solución de un principio activo 7. La zona empapada de la superficie 4 empapada mediante el disolvente 8 está señalada con el número de referencia 12. Sobre la superficie 4 empapada del globo 3 se encuentra ahora una mezcla de un disolvente 8 y un principio activo 7.

- 20 En el caso del principio activo 7 puede tratarse por ejemplo de tretinoina y/o antagonistas de receptor huérfano y/o corticoesteroides y/o hormonas esteroides y/o paclitaxel y/o taxol y/o rapamune y/o tacrolimus y/o proteína hidrófoba y/o sustancias que alteran la proliferación celular, pudiendo emplearse como hormonas esteroides metilprednisolona, dexametasona o estradiol. En el caso del disolvente 8 puede tratarse por ejemplo de dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), cloruro de metileno o cloroformo.

- 25 La figura 3 muestra un corte a través de una parte de la superficie 4 de un globo 3 de un catéter con globo 1, en cuya superficie 4 está incrustado un principio activo 7a, 7b. El principio activo incrustado parcialmente en la superficie 4 está señalado con el número de referencia 7a y el principio activo incrustado completamente en la superficie 4 está señalado con el número de referencia 7b.

- 30 La invención se describe con más detalle en lo sucesivo mediante las figuras 4 y 5. En esta variante de realización el globo 3 inicialmente tal como se describe en relación con las figuras 1 y 2 se empapa y se humedece con una solución de un principio activo 6. A continuación el principio activo 7 se desprende mediante precipitación sobre la superficie 4 empapada.

- 35 La figura 4 muestra esquemáticamente la inmersión del catéter con globo 1 humedecido con la solución de un principio activo 6 en un baño de agua. En la figura 4 se muestra un recipiente 10 que está lleno de agua 9. El globo 3 del catéter con globo 1 está sumergido completamente en el agua 9. La superficie 4 empapada y humedecida del globo 3 a este respecto entra en contacto directamente con el agua 9.

- 40 La figura 5 muestra esquemáticamente un corte a través de una parte de la superficie 4 del globo 3 del catéter con globo 1 empapada situada en el agua 9. A consecuencia del contacto directo entre el agua 9 y el disolvente 8 miscible con agua aparece un aumento de la mezcla del disolvente 8 con el agua 9. Esto se indica en la figura 5 esquemáticamente. El principio activo 7 insoluble en el agua o al menos solo difícilmente soluble se precipita en cambio sobre la superficie 4 empapada del globo 3 y se incrusta en este como se describe en relación con la figura 3. De esta manera el principio activo 7 se separa del disolvente 8.

- 45 Después de que el principio activo 7 se haya precipitado sobre la superficie 4 el globo 3 del catéter con globo 1 puede retirarse del baño de agua. El agua situada posiblemente todavía sobre la superficie 4 del globo 3 puede dejarse evaporar a continuación. No obstante, a consecuencia de la incrustación del principio activo 7 en la superficie 4, el principio activo 7 ya está unido fijamente sin más con la superficie 4 del globo 3 de modo que el globo 3 en principio no tiene que secarse, es decir, también puede permanecer mojado.

- 50 A continuación se describe con más detalle una tercera variante de realización del primer ejemplo de realización mediante la figura 6. En esta variante de realización la superficie 4 del globo 3 se raspa primeramente antes de empaparse. Esto puede realizarse en particular de manera mecánica, química o térmica. A este respecto sobre la superficie 4 del globo 3 se crean en particular depresiones con una profundidad de 5-50 µm y un ancho de 5-50 µm.

- 55 A continuación la superficie 13 raspada del globo 3, tal como se describe en las dos primeras variantes de realización, se empapa y se humedece con la solución de un principio activo 6. Después de que el disolvente 8 se haya separado mediante precipitación del principio activo 7 el principio activo 7 está incrustado total o parcialmente en la superficie 13 raspada del globo 3. Esto se representa en la figura 6 esquemáticamente.

La figura 6 muestra esquemáticamente un corte a través de una parte de la superficie 13 de un globo 3 de un catéter con globo 1, en cuya superficie 13 raspada está incrustado un principio activo 7. El principio activo incrustado parcialmente en la superficie 13 está señalado con el número de referencia 7a, el principio activo incrustado completamente está señalado con el número de referencia 7b.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para generar una superficie bioactiva sobre el globo de un catéter con globo (1), que comprende
 - una etapa, en la que la superficie (4) del globo (3) se humedece con una solución (6) que comprende un principio activo (7) y un disolvente miscible con agua (8), empapándose en la solución (6) la superficie (4) del globo (3) con ayuda del disolvente (8),
 - y una etapa en la que el disolvente (8) se separa del principio activo (7),empleándose un globo (3) sin revestir, cuya superficie (4) comprende nailon o una mezcla de nailon y Pebax y el principio activo (7) en agua destilada tiene una solubilidad de como máximo 0,9 mg/ml.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que como disolvente (8) se emplea dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), cloruro de metileno o cloroformo.
3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que el principio activo (7) empleado comprende tretinoína y/o antagonistas de receptor huérfano y/o corticoesteroides y/o hormonas esteroides y/o paclitaxel y/o taxol y/o rapamune y/o tacrolimus y/o proteína hidrófoba y/o sustancias que alteran la proliferación celular.
4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que como hormonas esteroides se emplean metilprednisolona, dexametasona o estradiol.
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la superficie (4) del globo (3) se aumenta antes del empapado.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, en el que la superficie (4) del globo (3) se aumenta de manera mecánica, térmica o química.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la superficie (4) del globo (3) se aumenta mediante estructuración o perfilado.
8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la superficie (4) del globo (3) se estructura o se perfila mediante raspado.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 5 a 8, en el que, mediante el aumento de la superficie (4) del globo (3), sobre la superficie (4) se generan depresiones con una profundidad de 5-50 µm y un ancho de 5-50 µm.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el disolvente (8) se separa del principio activo (7), al sumergirse en agua (9) el globo (3) humedecido, precipitándose el principio activo insoluble en agua (7) y desprendiéndose al menos parcialmente sobre la superficie (4).
11. Globo (3) de un catéter con globo (1) con una superficie bioactiva generada empleando un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, estando el globo (3) sin revestir antes de la aplicación del procedimiento y presentando una superficie que comprende nailon o una mezcla de nailon y Pebax.

FIG 1

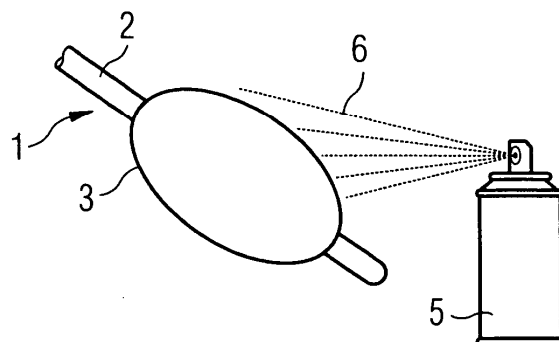


FIG 2

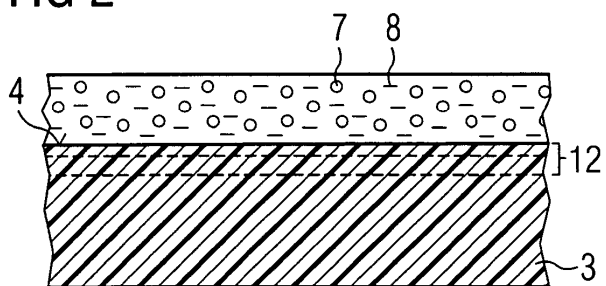


FIG 3

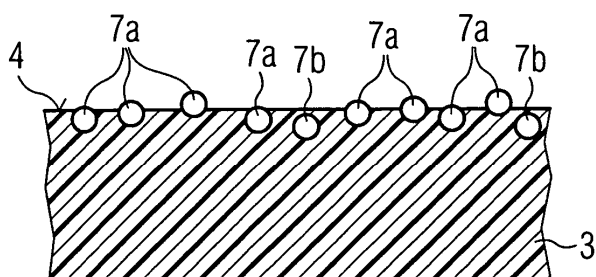


FIG 4

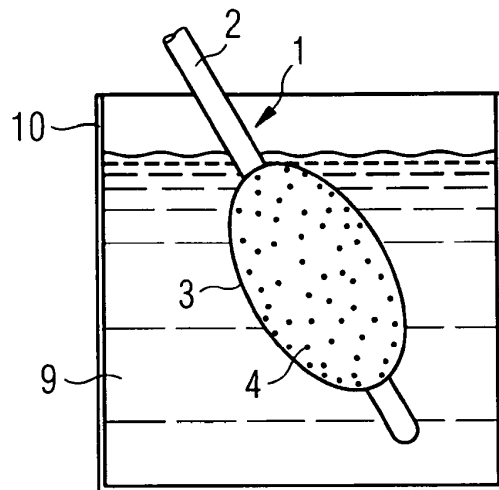


FIG 5

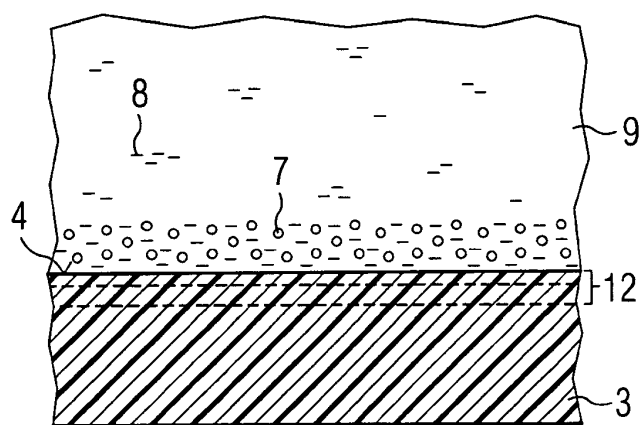


FIG 6

