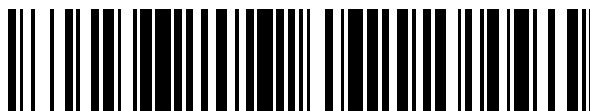


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 646**

51 Int. Cl.:

B05D 3/00 (2006.01)

A61L 2/00 (2006.01)

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2006 PCT/US2006/027321**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.01.2007 WO07011707**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2006 E 06787258 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 1909973**

54 Título: **Revestimientos poliméricos que contienen polvo de fármaco de morfología controlada**

30 Prioridad:

15.07.2005 US 699650 P

26.04.2006 US 745731 P

26.04.2006 US 745733 P

20.12.2005 US 752338 P

07.02.2006 US 771066 P

08.02.2006 US 771725 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2018

73 Titular/es:

**MICELL TECHNOLOGIES, INC. (100.0%)
7516 Precision Drive
Raleigh, NC 27617, US**

72 Inventor/es:

**TAYLOR, DOUG;
MCCLAIN, JIM;
SMOKE, CLINT;
COLE, MIKE y
DEYOUNG, JAMES**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 691 646 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

Revestimientos poliméricos que contienen polvo de fármaco de morfología controlada

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a una endoprótesis vascular coronaria revestida como se define en las reivindicaciones y a un método para revestir una endoprótesis vascular como se define en las reivindicaciones.

Con frecuencia, resulta beneficioso proporcionar revestimientos sobre sustratos, para que las superficies de dichos sustratos tengan efectos o propiedades deseadas.

10 Por ejemplo, resulta útil revestir implantes biomédicos para proporcionar la administración localizada de agentes farmacéuticos o biológicos en ubicaciones específicas de diana dentro del organismo, con el fin de obtener un beneficio profiláctico o terapéutico. Un área de particular interés son las endoprótesis vasculares que eluyen fármaco (DES) que se han revisado recientemente por parte de Ong y Serruys en Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med., (Diciembre de 2005), Vol 2, N°. 12, 647. Típicamente, se co-depositan dichos agentes biológicos o farmacéuticos con un polímero. Dicha administración localizada de estos agentes evita los problemas de administración sistémica, que puede venir acompañada de efectos no deseados sobre otras partes del cuerpo, o debido a que la
15 administración a la parte del cuerpo afectada requiera una concentración elevada de agente biológico o farmacéutico que no se pueda obtener por medio de administración sistémica. El revestimiento puede proporcionar la liberación controlada, incluyendo la liberación retardada o a largo plazo, de un agente biológico o farmacéutico. Adicionalmente, los implantes biomédicos pueden estar revestidos con materiales para proporcionar propiedades superficiales beneficiosas, tales como mayor bio-compatibilidad o lubricidad. El documento US 2003185964 A1 divulga endoprótesis vasculares que comprenden un bastidor de endoprótesis vascular y un revestimiento polimérico de rapamicina.

20 Convencionalmente, se han aplicado revestimientos por medio de procesos tales como inmersión, pulverización, deposición con vapor, polimerización con plasma y electro-deposición. Aunque se han usado estos procesos para producir revestimientos satisfactorios, existen inconvenientes asociados a los mismos. Por ejemplo, con frecuencia, resulta difícil lograr revestimientos de espesores uniformes y evitar la aparición de defectos (por ejemplo, puntos vacíos). También, en muchos procesos, frecuentemente se requieren etapas de revestimiento múltiple, que normalmente requieren secado entre o después de las etapas de revestimiento.

25 Otra desventaja de la mayoría de los métodos convencionales es que muchos agentes biológicos o farmacéuticos, una vez depositados sobre un sustrato, muestran escasa bio-disponibilidad, reducida vida útil, baja estabilidad in vivo o tasas de elución incontrolables que, con frecuencia, se pueden atribuir a un escaso control de la morfología y/o estructura secundaria del agente. Los agentes farmacéuticos presentan retos significativos de control de morfología mediante el uso de las técnicas existentes de revestimiento por pulverización que, convencionalmente, implican una disolución que contiene los agentes farmacéuticos que se pretenden pulverizar sobre el sustrato. A medida que se evapora el disolvente quedan típicamente los agentes en estado amorfo. El escaso o nulo grado de
30 cristalinidad del agente revestido por pulverización puede traducirse en una menor vida útil y una elución de fármaco demasiado rápida. Típicamente, los agentes biológicos basan su actividad, al menos en parte, en sus estructuras secundaria, terciaria y/o cuaternaria. Aunque el uso de técnicas convencionales de revestimiento por pulverización basadas en disolvente puede tener como resultado satisfactorio la deposición de un agente biológico sobre un sustrato, con frecuencia se produce una pérdida de al menos la estructura secundaria, terciaria y/o cuaternaria del agente y, por tanto, una pérdida correspondiente de actividad. Por ejemplo, muchas proteínas pierden actividad cuando se formulan en matrices de soporte como resultado de los métodos de procesado.

35 Los procesos convencionales de revestimiento por pulverización basados en disolvente también se ven dificultados por las ineficiencias relacionadas con la recogida de los constituyentes del revestimiento sobre el sustrato y la consistencia del revestimiento final. A medida que disminuye el tamaño del sustrato, y aumenta la complejidad mecánica, se hace cada vez más difícil revestir uniformemente todas las superficies del sustrato.

40 Se demanda un método rentable para depositar polímeros inertes y agentes biológicos o farmacéuticos sobre un sustrato, de modo que el proceso sea eficiente, el revestimiento producido sea de conformación, sustancialmente carente de defectos y uniforme, la composición del revestimiento se pueda regular y se pueda controlar la morfología y/o estructura secundaria de los agentes biológicos o farmacéuticos. El método permitiría de este modo la
45 conservación de estructura y morfología de los agentes depositados durante el proceso de revestimiento.

Sumario de la invención

50 En un aspecto, la invención proporciona una endoprótesis vascular revestida, que comprende: un bastidor de endoprótesis vascular y un revestimiento de polímero-fármaco inmunosupresor de macrólido en el que al menos un 50 % del fármaco se encuentra en forma cristalina.

En una realización, el fármaco inmunosupresor de macrólido es un fármaco de limus, que preferentemente comprende uno o más de rapamicina, 40-O-(2-hidroxietyl)rapamicina (everolimus), 40-O-bencil-rapamicina, 40-O-(4'-

hidroximetil)bencil-rapamicina, 40-O-[4'-(1,2-dihidroxi)etil]bencil-rapamicina, 40-O-alil-rapamicina, 40-O-[3'-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4(S)-il)prop-2'-en-1'-il]-rapamicina, (2'E,4'S)-40-O-(4'.5'-dihidroxipent-2'-1'-il)-rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etoxicarbonilmetil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-(6-hidroxi)hexil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-[(3S)-2,2-dimetildioxolan-3-il]metil-rapamicina, 40-O-[(2S)-2,3-dihidroxiprop-1-il]-rapamicina, 40-O-(2-acetoxi)etil-rapamicina, 40-O-(2-nicotinoiloxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-(N-morfolino)acetoxi]etil-rapamicina, 40-O-(2-N-imidazolacetoxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-(N-metil-N'-piperazinil)acetoxi]etil-rapamicina, 39-O-desmetil-39,40-O-etilen-rapamicina, (26R)-26-dihidro-40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 28-O-metil-rapamicina, 40-O-(2-aminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-acetaminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-nicotinamidoetil)-rapamicina, 40-O-(2-(N-metil-imidazo-2'-ilcarbetoxi)amido)etil-rapamicina, 40-O-(2-etoxicarbonilaminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-tolilsulfonamidoetil)-rapamicina, 40-O-[2-(4',5'-dicarboetoxi-1',2',3'-triazol-1'-il)-etil]-rapamicina, 42-epi-(tetrazolil)rapamicina (tacrolimus) y 42-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]rapamicina (temsirolimus).

En otro aspecto, la invención proporciona un método para revestir una endoprótesis vascular coronaria que comprende un bastidor de endoprótesis vascular, comprendiendo dicho revestimiento

al menos un polímero, y

al menos un agente farmacéutico, que comprende un fármaco inmunosupresor de macrólido en una morfología terapéuticamente deseable;

comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

descargar al menos un agente farmacéutico en forma de polvo seco a través de un primer orificio;

descargar al menos un polímero en forma de polvo seco a través de un segundo orificio;

depositar las partículas de polímero y agente farmacéutico sobre dicha endoprótesis vascular coronaria, en la que se mantiene el potencial eléctrico entre la endoprótesis vascular coronaria y las partículas de polímero y el agente farmacéutico, formando de este modo dicho revestimiento; y

sinterizar dicho revestimiento en condiciones que no modifiquen sustancialmente la morfología de dicho agente farmacéutico en el que la morfología terapéuticamente deseada de dicho agente farmacéutico es una forma al menos un 50 % cristalina.

Breve descripción de los dibujos

Las nuevas características de la invención se explican con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtiene una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que explica las reivindicaciones ilustrativas, en las cuales se utilizan los principios de la invención y los dibujos adjuntos en los cuales:

Figura 1. Expansión rápida del equipo de proceso de disoluciones supercríticas (RESS).

Véase C. Domingo et al, Journal of Supercritical Fluids 10, 39-55 (1997)

Figura 2. Dispersión mejorada en disolución del equipo de proceso de disoluciones supercríticas (SEDS)

Figura 3. Diseño de boquilla de SEDS

Figura 4. Espectros FTIR de cada componente individual y la mezcla de revestimiento por pulverización. Se marcan los picos individuales para cada componente.

Figura 5. Endoprótesis vasculares revestidas (a), (b) y sinterizadas en diferentes condiciones (c), (d) con rapamicina, PEVA y PBMA (aproximadamente 1:1:1). Todas las superficies están revestidas.

Figura 6. Espectros IR de fragmentos de oblea de Si revestidos con rapamicina, PEVA y PBMA antes y después de la sinterización. No se aprecian diferencias entre los dos espectros. El desplazamiento de línea base a una longitud de onda mayor en el espectro depositado se debe a la dispersión de luz provocada por el tamaño de partícula grande.

Figura 7. Rapamicina revestida por pulverización cristalina usando un proceso de la presente invención.

Figura 8. Espectros de XRD de rapamicina pulverizados en dos morfologías comparados con una muestra auténtica.

Figura 9. Control de tamaño de partícula.

Figura 10. Aparato adicional de la invención.

Figura 11. Isotermas del punto de enturbiamiento de polietileno-acetato de co-vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PMBA) combinados con se comenta en los ejemplos 9, 10, 11 y 12.

Figura 12. Representación esquemática del aparato de proceso de sinterización y revestimiento, como se comenta en el Ejemplo 9.

Figura 13. Imágenes detalladas del aparato de proceso de sinterización y revestimiento, como se comenta en el ejemplo 9.

- 5 Figura 14. Endoprótesis vascular (a) revestida con fármaco-polímero inmediatamente después de la deposición, (b) tras el atemperado en un entorno denso de dióxido de carbono a 40 °C. Las fotografías corresponden al experimento comentado en el ejemplo 10.

- 10 Figura 15. Imágenes ampliadas 40 veces de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBMA, obtenidas a partir de un microscopio óptico con iluminación lateral y retroiluminación, que muestran las superficies exterior, de borde e interior, (a) antes y (b) después de la sinterización, como se comenta en el ejemplo 10.

Figura 16. Imágenes ampliadas 40 veces de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBMA, obtenidas a partir de un microscopio óptico con iluminación lateral y retroiluminación, que muestran las superficies exterior e interior, (a) antes y (b) después de la sinterización, como se comenta en el ejemplo 10.

- 15 Figura 17. Imagen ampliada 100 veces de endoprótesis vascular revestida con rapamicina/PEVA/PBMA, obtenida a partir de un microscopio óptico. El fármaco cristalino se encuentra claramente visible intercalado dentro de un revestimiento polimérico altamente uniforme, como se comenta en el ejemplo 10.

Figura 18. Imágenes de microscopio electrónico de barrido de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBMA, a (a) 30 aumentos, (b) 250 aumentos, (c) 1000 aumentos y (d) 3000 aumentos, como se comenta en el ejemplo 11.

- 20 Figura 19. Imágenes de corte transversal de microscopio electrónico de barrido de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBMA a (a) 7000 aumentos y (b) 2000 aumentos. Cuatro espesores de corte transversal medidos: (1) 10,355 μm ; (2) 10,412 μm ; (3) 10,043 μm y (4) 10,157 μm , proporcionando un espesor medio calculado de 10,242 $\mu\text{m} \pm 2\%$, también comentado en el ejemplo 11.

- 25 Figura 20. Calorimetría de barrido diferencial (DSC) de (a) Control de PEVA, (b) Control de PBMA, (c) Control de rapamicina y (d) mezcla de rapamicina revestida, PEVA, PBMA. La masa fundida cristalina de rapamicina a 185-200 °C viene indicada en (c) y (d), como se comenta en el ejemplo 12.

Figura 21. Difracción de rayos-X de (a) polvo de rapamicina micro-ionizado (control) y (b) endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina sinterizada/PEVA/PBMA, como se comenta en el ejemplo 13.

- 30 Figura 22. Análisis de Raman confocal de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBMA (es decir, perfil de profundidad a partir de la superficie del revestimiento hasta la endoprótesis vascular), resaltando (a) circunferencia exterior del perfil de profundidad de rapamicina y (b) circunferencia exterior del perfil de profundidad del polímero, como se comenta en el ejemplo 14.

Figura 23. (a) Espectro de UV-Vis de rapamicina y (b) curva de calibración a 277 nm. (c) espectro de FT-IR de PEVA/PBMA, (d) curva de calibración de PEVA a 1050 nm y (e) curva de calibración de PBMA a 1285 nm.

- 35 Figura 24. Cuantificación de los componentes del revestimiento (concentraciones medias (3 endoprótesis vasculares cada uno); 4 células por parileno de 8 mm revestido). (a) Cuantificación de rapamicina ($74 \pm 11 \mu\text{g}$) usando el método UV-Vis; (b) PEVA ($1060 \pm 190 \mu\text{g}$) y (c) PBMA ($1110 \pm 198 \mu\text{g}$). Cuantificación usando el método de FT-IR, como se comenta en el ejemplo 15.

- 40 Figura 25. Microscopía óptica que muestra la superficie exterior de una endoprótesis vascular Guidant Tristar® 3 mm revestida con material compuesto polimérico de paclitaxel, como se comenta en el ejemplo 16.

Figura 26. Cuantificación de paclitaxel tras el revestimiento en una endoprótesis vascular Guidant Tristar® 3 mm con un material compuesto de paclitaxel/PEVA/PBMA, como se comenta en el ejemplo 16. (a) curva de calibración a 228 nm en etanol usando el método convencional UV-Vis y (b) cuantificación ($148 \pm 14 \mu\text{g}$) usando el método UV-Vis.

- 45 Figura 27. Cuantificación de los componentes del revestimiento (concentraciones medias (3 endoprótesis vasculares cada uno); 6 células por parileno de 8 mm revestido). (a) cuantificación de rapamicina ($81 \pm 3 \mu\text{g}$) usando el método Vis-UV; (b) PEVA ($391 \pm 69 \mu\text{g}$) y (c) cuantificación de PBMA ($268 \pm 64 \mu\text{g}$) usando el método FT-IR, como se comenta en el ejemplo 17.

Figura 28. Muestra un resumen gráfico de las condiciones empleadas en los experimentos de sinterización de acuerdo con las realizaciones de la invención.

- 50 Las Figuras 29 y 30 ilustran los perfiles de elución para endoprótesis vasculares de acuerdo con realizaciones de la invención.

La Figura 31 ilustra la estabilidad mecánica de endoprótesis vasculares revestidas de acuerdo con las realizaciones de la invención.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se explica con más detalle a continuación. No se pretende que la descripción sea un catálogo detallado de todas las formas diferentes a través de las cuales se puede llevar a cabo la invención, o de todas las características que se pueden añadir a la presente invención.

La presente invención proporciona un método eficiente y rentable para depositar una combinación de un polímero o polímeros inertes y un agente o agentes farmacéuticos, sobre las partes o todas las superficies de una endoprótesis vascular coronaria, para formar un revestimiento que sea de espesor deseado y pre-determinado, de conformación, sustancialmente carente de defectos y uniforme y la composición del revestimiento se pueda regular. En particular, la presente invención aborda el problema de los procesos de revestimiento existentes, que no permiten la conservación estructural y morfológica de los agentes depositados durante el proceso de revestimiento.

La invención aborda la deposición de agentes farmacéuticos en forma de polvos secos, usando la captura electrostática para atraer las partículas de polvo al sustrato. La pulverización de polvo seco se conoce bien en la técnica, y se ha descrito la pulverización de polvo seco acoplada con la captura electrostática, por ejemplo en las patentes de Estados Unidos 5.470.603, 6.319.541 o 6.372.246. La deposición del polímero se puede lograr como se define en las reivindicaciones en cualquier número de los procedimientos convencionales, ya que la morfología del polímero, siempre que se proporcionen revestimientos que posean las propiedades deseadas (por ejemplo, espesor, conformidad, ausencia de defectos, uniformidad, etc), es de menor importancia. La función del polímero es principalmente una matriz de soporte inerte para los componentes activos del revestimiento.

El proceso de revestimiento implica tomar las endoprótesis vasculares coronarias que se han revestido con los agentes farmacéuticos y polímeros y someterlas a un proceso de sinterización que tenga lugar en condiciones favorables, sin afectar significativamente a la integridad estructural y morfológica de los agentes farmacéuticos. El proceso de sinterización, tal y como se usa en la presente invención, hace referencia al proceso por medio del cual las partes de la matriz o la matriz polimérica completa se vuelven continuas (por ejemplo, formación de una película polimérica continua). Como se ha comentado anteriormente, se controla el proceso de sinterización para producir una matriz continua de conformación completa (sinterización completa) o para producir regiones o dominios de revestimiento continuo al tiempo que se producen huecos (discontinuidades) en la matriz. Del mismo modo, se controla el proceso de sinterización de forma que se obtenga cierta separación de fases entre los diferentes polímeros (por ejemplo, polímeros A y B) y/o para producir la separación de fases entre las partículas poliméricas discretas. El proceso de sinterización también mejora la adhesión del revestimiento polimérico. El proceso de sinterización implica el tratamiento del sustrato revestido con un gas comprimido, líquido comprimido, o fluido supercrítico en condiciones (por ejemplo, temperatura y presión) tales que sea un disolvente pobre o en algunos casos no sea un disolvente para los polímeros, los agentes farmacéuticos, pero que induzca la formación de un revestimiento continuo de polímero. El proceso de sinterización tiene lugar en condiciones (por ejemplo, temperaturas suaves) y usando fluidos beneficiosos (por ejemplo, un gas comprimido, o un fluido supercrítico, el gas o el fluido pueden comprender dióxido de carbono, isobutileno o una mezcla de los mismos por ejemplo) que no afecten significativamente a la integridad estructural y morfológica de los agentes farmacéuticos. Se aprecia que aunque en determinadas situaciones se puedan obtener mejores resultados de sinterización mediante el uso de fluidos supercríticos o casi críticos, en muchas realizaciones de acuerdo con la invención, el tratamiento con gas comprimido proporciona el revestimiento polimérico sinterizado deseado. Los expertos en la técnica no tendrán dificultad para seleccionar un fluido supercrítico, un fluido casi crítico o un gas comprimido para la práctica de la presente invención. Se pueden ajustar las condiciones de sinterización de forma que el proceso de sinterización no sea completo. Es decir, la sinterización no tiene como resultado la formación de una matriz polimérica completamente continua. Cuando se pone en práctica la sinterización incompleta de acuerdo con la invención, ciertos dominios de la matriz polimérica pueden ser continuos, mientras que otros dominios definen huecos, cavidades, poros, canales o intersticios, en los cuales el fármaco puede quedar encapsulado o secuestrado dentro de la matriz polimérica. Dicha matriz polimérica presenta una densidad menor que la densidad aparente del polímero; provocado por los huecos micro o macroscópicos de la matriz polimérica. Alternativamente, dicha matriz polimérica podría conservar la separación de fases de los dominios poliméricos o en el caso de que se usen polímeros múltiples, la separación de fases entre las diferentes especies poliméricas. En la mayoría de las realizaciones, si el proceso de sinterización es completo o incompleto, se escogen las condiciones de sinterización para producir buena adhesión del revestimiento al sustrato. Para las endoprótesis vasculares, generalmente, las propiedades de adhesión apropiadas reducen o evitan la formación de escamas o el despegado del revestimiento de la endoprótesis vascular durante la manipulación con el uso.

Un aspecto de la invención es la combinación de dos o más de polvos secos, técnicas de pulverización de RESS y SEDS.

Otro aspecto de la invención implica la pulverización del polvo seco de un agente farmacéutico, con un tamaño de partícula y morfología preferidos, en el mismo recipiente de captura que el polímero que también se pulveriza en forma de polvo seco, de forma que la pulverización del agente y el polímero sea secuencial o simultánea.

Otro aspecto de la invención implica la pulverización en forma de polvo seco de un agente farmacéutico, con un tamaño de partícula y morfología preferidos, en el mismo recipiente de captura que el polímero que se pulveriza de forma secuencial o simultánea por medio del proceso de pulverización de RESS.

Otro aspecto de la invención implica la pulverización en forma de polvo seco de un agente farmacéutico, con un tamaño de partícula y morfología preferidos, en el mismo recipiente de captura que el polímero que se pulveriza de forma secuencial o simultánea por medio del proceso de pulverización de SEDS.

El proceso de sinterización tiene lugar en condiciones beneficiosas, que no afectan a la integridad estructural y morfológica de los agentes farmacéuticos, y hace referencia a un proceso por medio del cual el agente farmacéutico co-depositado o la matriz de agente biológico-polímero se vuelven continuos y adherentes al sustrato. Esto se logra tratando el sustrato revestido con un gas comprimido, líquido comprimido o fluido supercrítico en condiciones tales que sea un disolvente pobre de los polímeros, un disolvente débil de los polímeros o no sea un disolvente para los polímeros, los agentes farmacéuticos y los agentes biológicos, pero sea un agente apropiado para el tratamiento de partículas poliméricas para formar los revestimientos poliméricos continuos. El proceso de sinterización tiene lugar en condiciones (por ejemplo, temperaturas suaves) y usando fluidos beneficiosos (por ejemplo, dióxido de carbono supercrítico) que no afectan a la integridad estructural y morfológica de los agentes biológicos y farmacéuticos. Otros procesos de sinterización, que no afectan a la integridad estructural y morfológica de los agentes farmacéuticos también se contemplan por medio de la presente invención.

En otros aspectos de la invención, resulta deseable crear revestimientos en los que la liberación de la sustancia activa tenga lugar con un perfil de elución predeterminado cuando se coloca en el medio de elución deseado. Se pueden modificar las propiedades de revestimiento de varias formas diferentes con el fin de proporcionar perfiles de elución deseados.

La composición química de los polímeros puede variar, para proporcionar cantidades mayores o menores de polímeros que permitan o restrinjan la elución de la sustancia activa. Por ejemplo, si el medio de elución deseado contiene agua, un mayor contenido de polímeros que se hinchan en agua, permitirá una elución más rápida de la sustancia activa. Por el contrario, un contenido elevado de polímeros que no se hinchen en el medio acuoso tendrá como resultado una velocidad de elución más lenta.

Las propiedades del revestimiento también se pueden controlar por medio de la alternancia de capas de polímeros. Las capas de polímeros de propiedades diferentes se depositan sobre el sustrato de forma secuencial. Mediante la modificación de la naturaleza del polímero depositado sobre cada capa (por ejemplo, depositando capas de diferentes polímeros) se modifica el perfil de elución del revestimiento. El número de capas y la secuencia en su deposición proporcionan vías adicionales para el diseño de revestimientos que tienen perfiles de elución controlados.

También se pueden modificar las propiedades del revestimiento por medio del control de la macro y/o micro-estructura del revestimiento polimérico (trayectorias de difusión). Esto se puede lograr mediante la variación del(de los) proceso(s) de revestimiento o mediante el uso de diferentes condiciones de sinterización.

La presente invención proporciona varios enfoques para el control de la elución de un fármaco o varios fármacos. Por ejemplo, en una realización, se logra la elución controlada mediante la segregación de diferentes polímeros (por ejemplo, PEVA/PBMA). En otra realización, el control de la elución se logra mediante el control de las condiciones durante el proceso de sinterización, de forma que se obtenga la sinterización incompleta controlada de la matriz polimérica, de modo que el revestimiento conserve cierta estructura de las partículas poliméricas a medida que se produce la deposición. La sinterización incompleta proporciona poros/huecos en el revestimiento y permite trayectorias adicionales para la elución del fármaco, incluyendo la elución del fármaco alrededor del(de los) polímero(s) en lugar de, o además de, la elución a través del(de los) polímero(s). El tamaño de los poros o huecos obtenidos por medio de la sinterización incompleta de la matriz polimérica se puede obtener por varios métodos. Por ejemplo, la velocidad de despresurización del recipiente en el que tiene lugar el proceso de sinterización proporciona una vía para el control del tamaño de poro. El tamaño de las cavidades o poros del revestimiento se puede controlar mediante el empleo de un porógeno como un excipiente y la posterior retirada de al menos una parte del porógeno, por ejemplo mediante tratamiento con un disolvente del porógeno. Preferentemente, el disolvente de porógeno comprende un gas densificado (por ejemplo; carbono). En algunas realizaciones, el porógeno es un SOA u otro hidrato de carbono hidrofóticamente derivatizado. La retirada de al menos una parte del porógeno se lleva a cabo preferentemente durante el proceso de sinterización.

En algunos aspectos de la invención, el perfil de elución de sustancia activa se puede controlar por medio de la modificación del tamaño de partícula del polímero. El método por medio del cual se depositan las partículas poliméricas sobre el sustrato varía de este modo para proporcionar la velocidad de elución deseada. Por ejemplo, para polímeros liberados simultáneamente a través de la misma boquilla, la liberación de RESS a partir de una disolución supercrítica típicamente tiene como resultado partículas poliméricas pequeñas; la liberación de tipo RESS a partir de una mezcla en un gas comprimido normalmente genera partículas poliméricas grandes. El uso del proceso de SEDS puede tener como resultado un tamaño de partícula polimérico variable, dependiendo de las condiciones de SEDS particulares empleadas.

En otros aspectos de la invención, se puede controlar el perfil de elución de sustancia activa modificando la forma de la partícula polimérica. Una forma de lograr la variación de la forma de la partícula polimérica es modificar la concentración inicial de los polímeros. A concentraciones iniciales bajas, los polímeros se depositan como partículas pequeñas. A concentraciones elevadas, se forman partículas grandes. A concentraciones elevadas, las partículas formadas se estiran, hasta que a concentraciones elevadas las características alargadas se vuelven de tipo fibra y

finalmente se vuelven fibras continuas.

En otros aspectos de la invención, se puede controlar el perfil de elución de sustancia activa por medio de la creación de dominios discretos de polímeros químicamente diferentes. Como se ha descrito anteriormente, los polímeros químicamente diferentes permiten o restringen la elución de la sustancia activa en diferentes medios de elución. Mediante la modificación de la posición de dichos polímeros en los dominios macroscópicos discretos dentro del revestimiento, es posible ajustar los perfiles de elución. Por ejemplo, durante un proceso por medio del cual se liberan secuencialmente dos polímeros diferentes a través de la misma boquilla, se podrían depositar las partículas de cualquier polímero para colocarlas, por ejemplo, en una posición más próxima al exterior, interior o medio del revestimiento sobre el sustrato. En otra realización, los dos polímeros se pueden liberar simultáneamente a través de dos boquillas diferentes a velocidades de deposición diferentes y/o alternantes, dando lugar al mismo efecto. En otra realización, la deposición de los polímeros que eluyen y no eluyen se alterna para dar como resultado un tipo fluctuante de liberación. En otras realizaciones, los polímeros se depositan para proporcionar una liberación por pulsos de la sustancia activa. Se logra la separación del(de los) polímero(s) proporcionando diferentes dominios para la difusión del fármaco, por ejemplo, mediante la pulverización posterior de los polímeros a través de la misma boquilla o mediante el uso de múltiples boquillas. De igual forma, como se ha descrito anteriormente, el control de la elución de la sustancia activa se puede lograr mediante la formación de capas de diferentes polímeros a través del espesor del revestimiento. Una combinación de separación de dominio y formación de capas a través del espesor también se contempla para el diseño de revestimientos que tienen propiedades de elución controladas.

La deposición de la sustancia activa durante cualquiera de estos procesos puede ser constante para proporcionar una distribución uniforme por todo el revestimiento, o la pulverización de la sustancia activa puede variar para dar como resultado cantidades diferentes de sustancia activa en los diferentes dominios poliméricos dentro del revestimiento.

En aspectos adicionales de la invención, se puede controlar el perfil de elución de sustancia activa mediante la variación de las condiciones de sinterización del revestimiento. Por ejemplo, la sinterización incompleta crea espacios abiertos, o poros en los espacios intersticiales entre las partículas poliméricas, lo cual permite una elución más rápida de la sustancia activa a partir del revestimiento. Otra forma de utilizar las condiciones de sinterización para el control de elución sería crear deliberadamente revestimientos irregulares mediante formación de espuma durante el proceso de sinterización. La liberación rápida de presión de una película polimérica impregnada con isobutileno o CO₂ induce la formación de polímeros en forma de espuma que crearían un revestimiento con mayor porosidad y muy "abierto" a la difusión/elución. De este modo, el perfil de elución se podría controlar mediante la manipulación de las condiciones de formación de espuma que, a su vez, controla el tamaño y la densidad de poro.

Definiciones

Tal y como se usa en la presente memoria descriptiva, generalmente se pretende que las siguientes frases y palabras tengan los significados que se explican a continuación, exceptuando en el alcance que el contexto en el que se usan indique lo contrario.

"Sustrato", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a cualquier superficie sobre la cual resulta deseable depositar un revestimiento que comprende un polímero y un agente biológico o farmacéutico, en el que el proceso de revestimiento no modifica sustancialmente la morfología del agente farmacéutico.

"Implante biomédico", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a cualquier implante para inserción en el cuerpo de un sujeto animal o ser humano, que incluye sin limitación endoprótesis vasculares (por ejemplo, endoprótesis vasculares), electrodos, catéteres, derivaciones, marcapasos implantables, alojamientos para cardioversor o desfibrilador, juntas, tornillos, varillas, implantes oftálmicos, clavos femorales, placas óseas, injertos, dispositivos anastomóticos, fundas perivasculares, suturas, grapas, derivaciones para hidrocefalo, injertos para diálisis, dispositivos de unión para bolsas de colostomía, tubos de drenaje para oídos, derivaciones para marcapasos y cardioversores implantables y desfibriladores, discos vertebrales, clavos óseos, anclajes para sutura, barreras hemostáticas, fijaciones, tornillos, placas, pinzas, implantes vasculares, adhesivos tisulares y sellantes, matrices tisulares, diversos tipos de apósitos (por ejemplo, apósitos para heridas), sustitutos óseos, dispositivos intraluminales, soportes vasculares, etc.

Los implantes se pueden formar a partir de cualquier material apropiado, que incluye sin limitación polímeros orgánicos (incluyendo polímeros estables o inertes y polímeros biodegradables), metales, materiales inorgánicos tales como silicio, y materiales compuestos de los mismos, incluyendo estructuras en forma de capas con un núcleo de un material y uno o más revestimientos de un material diferente. Los sustratos formados por un material conductor facilitan la captura electrostática. No obstante, la invención contempla el uso de la captura electrostática junto con las endoprótesis vasculares coronarias que tienen baja conductividad o que no son conductoras. Para mejorar la captura electrostática cuando se emplea un sustrato no conductor, se procesa la endoprótesis vascular coronaria al tiempo que se mantiene un campo eléctrico artificial en las proximidades de la endoprótesis vascular coronaria.

Los sujetos en los cuales se puede aplicar o insertar las endoprótesis vasculares coronarias de la invención incluyen

tanto seres humanos (incluyendo varones y mujeres y niños, jóvenes, adolescentes, adultos y personas mayores) así como también sujetos animales (incluyendo sin limitación perros, gatos, caballos, monos, etc.) con fines veterinarios.

En una realización preferida, la endoprótesis vascular coronaria es una endoprótesis vascular intraluminal expansible (por ejemplo, que comprende un tubo de malla metálica de alambre) que se puede expandir dentro de un vaso sanguíneo por medio de un globo angioplástico asociado a un catéter para dilatar y expandir la luz del vaso sanguíneo, tal como se describe en la patente de Estados Unidos N.º 4.733.665 de Palmaz Shaz.

"Agente farmacéutico", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a cualquiera diversidad de fármacos o compuestos farmacéuticos que se puedan usar como agente activos para evitar o tratar una enfermedad (que hace referencia a cualquier tratamiento de una enfermedad de un mamífero, incluyendo evitar la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad; inhibir la enfermedad, es decir, interrumpir el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos). Es posible que los agentes farmacéuticos de la invención, tal y como se definen en las reivindicaciones, también puedan comprender dos o más fármacos o compuestos farmacéuticos. De acuerdo con la invención, se usa un fármaco inmunosupresor de macrólido. En general, los agentes farmacéuticos, incluyen pero sin limitación agentes antiestenóticos, antidiabéticos, analgésicos, agentes anti-inflamatorios, anti-reumáticos, agentes antihi-potensores, agentes anti-hipertensores, agentes psicoactivos, tranquilizantes, antieméticos, relajantes musculares, glucocorticoides, agentes para el tratamiento de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, antialérgicos, antibióticos, antiepilépticos, anticoagulantes, antimicóticos, antitúxicos, correctores de arterioesclerosis, diuréticos, proteínas, péptidos, enzimas, inhibidores de enzimas, correctores de gota, hormonas e inhibidores de las mismas, glicósidos cardíacos, agentes inmunoterapéuticos y citoquinas, laxantes, agentes de rebaja de lípidos, correctores de migraña, productos minerales, otológicos, agentes anti-parkinson, agentes terapéuticos de tiroides, espasmolíticos, inhibidores de la agregación de plaquetas, vitaminas, citostáticos e inhibidores de metástasis, fitofarmacéuticos, agentes quimioterapéuticos y amino ácidos. Los ejemplos de ingredientes activos son acarbosa, antígenos, agentes de bloqueo de receptor-beta, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), glicósidos cardíacos, ácido acetilsalicílico, virustáticos, aclarubicina, aciclovir, cisplatino, actinomicina, alfa- y beta-simpatomiméticos, (dmeprazol, alopurinol, alprostadil, prostaglandinas, amantadina, ambroxol, amlodipina, metotrexato, ácido S-aminosalicílico, amitriptilina, amoxicilina, anastrozol, atenolol, azatioprina, balsalazida, beclometasona, betahistidina, bezafibrato, bicalutimide, diazepam y derivados de diazepam, budesonide, bufexamac, buprenorfina, metadona, sales de calcio, sales de potasio, sales de magnesio, cadesartan, carbamazepina, captopril, cefalosporinas, cetirizina, ácido quenodesoxicólico, ácido ursodesoxicólico, teofilina y derivados de teofilina, tripsinas, cimetidina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, clobutinol, clonidina, cotrimoxazol, codeína, cafeína, vitamina D y derivados de vitamina D, colestiramina, ácido cromoglicólico, cumarina y derivados de cumarina, cisteína, citarabina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproterona, citabarina, dapirazol, desogestrel, desonide, dihidralazina, diltiazem, alcaloides de ergot, dimenhidranato, sulfóxido de dimetilo, dimeticona, domperidona y derivados de domperidona, dopamina, doxazosina, doxorubicina, doxilamina, dapirazol, benzodiazepinas, diclofenaco, antibióticos de glucósido, desipramina, econazol, inhibidores de ACE, enalapril, efedrina, epinefrina, epoetina y derivados de epoetina, morfina, morfina, antagonistas de calcio, irinotecan, modafinilo, orlistat, antibióticos de péptido, fenitoína, riluzoles, risedronato, sildenafil, topiramato, antibióticos de macrólido, oestrógeno y derivados de oestrógeno, progestógeno y derivados de progestógeno, testosterona y derivados de testosterona, andrógeno y derivados de andrógeno, etenamida, etofenamato, etofibrato, etofilina, etoposio, famciclovir, famotidina, felodipina, fenofibrato, fentanilo, fenticonazol, inhibidores de girasa, fluconazol, fludarabina, fluarizina, fluorouracilo, fluoxetina, flurbiprofeno, ibuprofeno, flutamida, fluvastatina, folitropina, formoterol, fosfomicina, furosema, ácido fusídico, galopamil, ganciclovir, gemfibrozilo, gentamicina, gringgo, hierba de Sant Juan, glibenclamida, derivados de urea y antidiabéticos orales, glucagón, glucosamina y derivados de glucosamina, glutatión, glicerol y derivados de glicerol, hormonas de hipotálamo, goserelina, inhibidores de girasa, guanetidina, halofantrina, haloperidol, heparina y derivados de heparina, ácido hialurónico, hidralazina, hidroclorotiazida y derivados de hidroclorotiazida, salicilatos, hidroxizina, idarubicina, ifosfamida, imipramina, indometacina, indoramina, insulina, interferones, yodo y derivados de yodo, isoconazol, isoprenalina, glucitol y derivados de glucitol, itraconazol, cetoconazol, cetoprofeno, cetotifeno, lacidipina, lansoprazol, levodopa, levometadona, hormona tiroides, ácido lipoico y derivados de ácido lipoico, lisinopril, lisurida, lofepramina, lomustina, loperamida, loratidina, maprotilina, mebendazol, mebeverina, meclozina, ácido mefenámico, mefloquina, meloxicam, mepindolol, meprobamato, meropenem, mesalazina, mesuximida, metamilol, metformina, metotrexato, metilfenidato, metilprednisolona, metixeno, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mianserina, miconazol, minociclina, minoxidilo, misoprostol, mitomicina, mizolastina, moxipril, morfina y derivados de morfina, onagra, nalbufina, naloxona, tilidina, naproxeno, narcotina, natamicina, neostigmina, nicergolina, nicetamida, nifedipina, ácido niflúmico, nimodipina, nimorazol, nimustina, nisoldipina, adrenalina y derivados de adrenalina, norfloxacin, novamin sulfona, noscapina, nistatina, ofloxacin, olanzapina, olsalazina, omeprazol, omoconazol, ondasetrón, oxaceprol, oxacilina, oxiconazol, oximetazolina, pantoprazol, paracetamol, paroxetina, penciclovir, penicilinas orales, pentazocina, pentifilina, pentoxifilina, perfenazina, petidina, extractos de plantas, fenazona, feniramina, derivados de ácido barbitúrico, fenilbutazona, fenitoína, pimozida, pindolol, piperazina, piracetam, pirenzepina, piribedilo, piroxicam, pramipexol, pravastatina, prazoxina, procaína, promazina, propiverina, propanolol, propifenazona, prostaglandinas, protionamida, proxifilina, quetiapina, quinapril, quinaprilat, ramipril, ranitidina, reproterol, reserpina, ribavirina, rifampicina, risperidona, ritonavir, ropinirol, roxatidina, roxitromicina, ruscogenina, rutosido y derivados de rutosido, sabadilla, salbutamol, salmeterol, escopolamina, selegilina, sertoconazol, sertindol, setralion, silicatos, sildenafil, simvastatina, sitosterol, sotalol, ácido espaglumico, esparfloxacin, espectinomina,

espiramicina, espirapirilo, espironolactona, estavudina, estreptomina, sucralfato, sufentanilo, sulbactam, sulfonamidas, sulfasalazina, sulpirida, sultamicilina, sultiam, sumatriptano, cloruro de suxametonio, tacrina, tacrolimus, taliolol, tamoxifeno, taurolidina, tazaroteno, tamazepam, teniposido, tenoxicam, terazosina, terbinafina, terbutalina, terfenadina, terlipresina, tertatolol, tetracilinas, terizolina, teobromina, teofilina, butizina, tiamazol, fenotiazinas, tiotepa, tiagabina, tiaprida, derivados de ácido propiónico, ticlopidina, timolol, tinidazol, tioconazol, tioguanina, tiocolona, tiopramida, tizanidina, tolazolina, tolbutamida, tolcapona, tolnaftato, tolperisona, toptecan, torasemida, antioestrógenos, tramadol, tramazolina, trandolapirilo, tranilcipromina, trapidilo, trazodona, triamcinolona y derivados de triamcinolona, tramtereno, trifluoperidol, trifluridina, trimetoprim, trimipramina, tripelenamina, triprolidina, trifosfamida, tromantadina, trometamol, tropalmina, troxerutina, tulobuterol, tiramina, tirotricina, urapidilo, ácido ursodesoxicólico, ácido quenodesoxicólico, valaciclovir, ácido valproico, vancomicina, cloruro de vecuronio, Viagra, venlafaxina, verapamilo, vidarabina, vigabatrina, vilazodina, vinblastina, vincamina, vincristina, vindesina, vinorelbina, vinpocetina, viquidilo, varfarina, nicotinato de xantinol, xipamida, zafirlucast, zalcitabina, zidovudina, zolmitriptano, zolpidem, zoplicona, zotipina y similares. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N°. 6.897.205; véase también la patente de Estados Unidos N°. 6.838.528; la patente de Estados Unidos N°. 6.497.729.

Los ejemplos de agentes terapéuticos empleados junto con la invención incluyen, rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etilrapamicina (everolimus), 40-O-bencil-rapamicina, 40-O-(4'-hidroximetil)bencil-rapamicina, 40-O-[4'-(1,2-dihidroxi)etil]bencil-rapamicina, 40-O-alil-rapamicina, 40-O-[3'-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4(S)-il)-prop-2'-en-1'-il]-rapamicina, (2'E,4'S)-40-O(4',5'-dihidroxipent-2'-en-1'-il)-rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etoxicarbonilmetil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-(6-hidroxi)hexil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-[(3S)-2,2-dimetildioxolan-3-il]metil-rapamicina, 40-O-[(2S)-2,3-dihidroxiprop-1-il]-rapamicina, 40-O-(2-acetoxi)etil-rapamicina, 40-O-(2-nicotinoiloxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-(N-morfolino)acetoxi]etil-rapamicina, 40-O-(2-N-imidazolilacetoxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-(N-metil-N'-piperazinil)acetoxi]etil-rapamicina, 39-O-desmetil-39,40-O,O-etilen-rapamicina, (26R)-26-dicloro-40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 28-O-metil-rapamicina, 40-O-(2-aminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-acetaminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-nicotinamidoetil)-rapamicina, 40-O-(2-(N-metil-imidazol-2'-ilcarbetoxiamido)etil)-rapamicina, 40-O-(2-etoxicarbonilaminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-tolilsulfonamidoetil)-rapamicina, 40-O-(2-(4',5'-dicarboetoxi-1',2',3'-triazol-1'-il)-etil)-rapamicina, 42-epi-(tetrazolil)rapamicina (tacrolimus) y 42-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]rapamicina (temsirolimus).

Los ingredientes activos se pueden también usar, si se desea, en forma de sus sales o derivados farmacéuticamente aceptables (que significa sales que conservan su efectividad biológica y propiedades de los compuestos de la presente invención y que no son biológicamente o de cualquier otro modo indeseables), y en el caso de los ingredientes activos quirales es posible emplear isómeros tanto ópticamente activos como racematos y mezclas de diastereoisómeros.

"Estabilidad", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a la estabilidad del fármaco en un revestimiento polimérico depositado sobre un sustrato en su forma de producto final (por ejemplo, estabilidad del fármaco en una endoprótesis vascular revestida). El término estabilidad define un 5 % o menos de degradación del fármaco en la forma del producto final.

"Agente biológico activo", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a una sustancia, originalmente producida por organismos vivos, que se puede usar para evitar o tratar una enfermedad (lo que significa cualquier tratamiento de una enfermedad de un mamífero, incluyendo la prevención de la enfermedad, es decir, provocar que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad; inhibición de la enfermedad, es decir, evitar el desarrollo de los síntomas clínicos; y alivio de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos). Es posible que los agentes biológicos activos también puedan comprender dos o más agentes biológicos activos o un agente biológico activo combinado con un agente farmacéutico, un agente estabilizador o una entidad química o biológica. Aunque se puede haber producido originalmente el agente biológico activo por medio de organismos vivos, también se puede preparar sintéticamente, o por métodos que combinan aislamiento biológico y modificación sintética. A modo de ejemplo no limitante, se podría aislar un ácido nucleico a partir de una fuente biológica, o se puede preparar por medio de técnicas tradicionales, conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis de ácido nucleico. Además, el ácido nucleico se puede modificar de forma adicional para que contenga restos de origen no natural. Los ejemplos no limitantes de agentes biológicos activos incluyen péptidos, proteínas, enzimas, glicoproteínas, ácidos nucleicos (incluyendo desoxirribonucleótido o polímeros de ribonucleótido en cualquier forma de hebra individual o doble, y a menos que se limite lo contrario, engloba análogos conocidos de nucleótidos naturales que experimentan hibridación hasta ácidos nucleicos de forma similar a los nucleótidos de origen natural), ácidos nucleicos de antisentido, ácidos grasos, antimicrobianos, vitaminas, hormonas, esteroides, lípidos, polisacáridos, hidratos de carbono y similares. Incluyen además, pero sin limitación, agentes antirestenóticos, antidiabéticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, anti-reumáticos, agentes anti-hipotensores, agentes anti-hipertensores, fármacos psicoactivos, tranquilizantes, antieméticos, relajantes musculares, glucocorticoides, agentes para el tratamiento de colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, antialérgicos, antibióticos, antiepilépticos, anticoagulantes, antimicóticos, antitúxicos, correctores de arterioesclerosis, diuréticos, proteínas, péptidos, enzimas, inhibidores de enzimas, correctores de gota, hormonas e inhibidores de las mismas, glicósidos cardíacos, agentes inmunoterapéuticos y citoquinas, laxantes, agentes de reducción de lípidos, correctores de migraña, productos minerales, otológicos, agentes anti-parkinson, agentes terapéuticos de tiroides, espasmolíticos, inhibidores de la agregación de plaquetas, vitaminas, citostáticos e inhibidores de metástasis, agentes fitofarmacéuticos y quimioterapéuticos. Preferentemente, el agente biológico activo es un péptido, proteína o enzima, que incluye derivados y análogos de péptidos naturales, proteínas y enzimas.

"Actividad", tal y como se usa en la presente memoria, significa la capacidad del agente activo farmacéutico o biológico para evitar o tratar una enfermedad (lo que significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, que incluye la prevención de la enfermedad, es decir, provocar que no se desarrollen los síntomas de la enfermedad; inhibir la enfermedad, es decir, impedir el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos). De este modo, la actividad del agente activo farmacéutico o biológico debería ser de valor terapéutico o profiláctico.

"Estructura secundaria, terciaria o cuaternaria", tal y como se usa en la presente memoria, se define como se muestra a continuación. Los agentes activos biológicos típicamente poseen cierto grado de estructura secundaria, terciaria y/o cuaternaria, de la cual depende la actividad del agente. A modo de ejemplo no limitante e ilustrativo, las proteínas poseen una estructura secundaria, terciaria y cuaternaria. La estructura secundaria hace referencia a la configuración espacial de residuos de amino ácido que se encuentran cerca unos de otros en la secuencia lineal. La hélice- α o la hebra- β son elementos de la estructura secundaria. La estructura terciaria hace referencia a la configuración espacial de residuos de amino ácido que se encuentran lejos en la secuencia lineal y al patrón de enlaces de disulfuro. Las proteínas que contienen más de una cadena de polipéptidos exhiben un nivel adicional de organización estructural. Cada cadena de polipéptido de dicha proteína se denomina subunidad. La estructura cuaternaria hace referencia a la configuración espacial de subunidades y a la naturaleza de sus contactos. Por ejemplo, la hemoglobina consiste en dos cadenas α y dos cadenas β . Se sabe bien que la función de la proteína surge de su conformación o configuración tridimensional de átomos (una cadena polipeptídica estirada está desprovista de actividad).

"Polímero", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a una serie de unidades monoméricas de repetición que se han reticulado o polimerizado. Se puede usar cualquier polímero apropiado para llevar a cabo la presente invención. Es posible que los polímeros para su uso en la invención también puedan comprender dos, tres, cuatro o más polímeros diferentes. En algunas realizaciones de la invención, únicamente se usa un polímero. En algunas realizaciones preferidas, se usa una combinación de dos polímeros. Las combinaciones de polímeros pueden tener proporciones variables, para proporcionar revestimientos con diferentes propiedades. A los expertos en la técnica de la química de polímeros les resultarán familiares las propiedades diferentes de los compuestos poliméricos. Los ejemplos de polímeros que se pueden usar en la presente invención incluyen sin limitación poli(ácidos carboxílicos), polímeros celulósicos, proteínas, polipéptidos, polivinilpirrolidona, polímeros de anhídrido maleico, poliamidas, poli(alcoholes vinílicos), poli(óxidos de etileno), glicosaminoglicanos, polisacáridos, poliésteres, poliuretanos, poliestirenos, copolímeros, siliconas, poliorotoésteres, polianhídridos, copolímeros de monómeros vinílicos, policarbonatos, polietilenos, polipropilenos, poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos), policaprolactonas, poli(valeratos de hidroxibutirato), poli(acrilamidas), poliéteres, dispersiones de poliuretano, poli(acrilatos), dispersiones de látex acrílico, poli(ácido acrílico), mezclas y copolímeros de los mismos. Los polímeros para su uso en la presente invención pueden ser de origen natural o sintético, incluyendo gelatina, quitosano, dextrina, ciclodextrina, poli(uretanos), poli(siloxanos) o siliconas, poli(acrilatos) tales como poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilato de butilo) y poli(metacrilato de 2-hidroxi etilo), poli(alcohol vinílico), poli(olefinas) tales como poli(etileno), poli(isopreno), polímeros halogenados tales como poli(tetrafluoroetileno) - y derivados y copolímeros tales como los comercializados comúnmente como productos de Teflon®, poli(fluoruro de vinilo), poli(acetato de vinilo), poli(vinil pirrolidona), poli(ácido acrílico), poli(acrilamida), poli(acetato de etilen-co-vinilo), poli(etilen glicol), poli(propilen glicol) poli(ácido metacrílico); etc. Los polímeros apropiados también incluyen polímeros absorbibles y/o reabsorbibles que incluyen los siguientes copolímeros, combinaciones y derivados de los siguientes: polilactidas (PLA), poliglicólidos (PGA), poli(lactida-co-glicólidos) (PLGA), polianhídridos, poliortoésteres, poli(N-(2-hidroxipropil)metacrilamida), poli(l-aspartamida), etc.

"Morfología terapéuticamente deseable", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a la forma bruta y estructura del agente farmacéutico, una vez depositado sobre el sustrato, para proporcionar las condiciones óptimas de almacenamiento ex vivo, conservación y/o liberación in vivo. Dichas condiciones óptimas pueden incluir sin limitación mayor vida útil, mayor estabilidad in vivo, buena bio-compatibilidad, buena bio-disponibilidad o tasas de liberación modificadas. De acuerdo con la presente invención, la morfología deseada del agente farmacéutico es al menos un 50 % cristalina. Preferentemente, al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % del agente farmacéutico está en forma cristalina.

"Agente estabilizador", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a cualquier sustancia que mantenga o mejore la estabilidad del agente biológico. Idealmente, estos agentes estabilizadores se clasifican como materiales Generalmente Denominados Seguros (GRAS) por parte de la US Food and Drug Administration (FDA). Ejemplos de agentes estabilizadores incluyen sin limitación proteínas portadoras, tales como albúmina, gelatina, sales metálicas o inorgánicas. El excipiente farmacéuticamente aceptable que puede estar presente se puede encontrar de forma adicional en la bibliografía relevante, por ejemplo en el Handbook of Pharmaceutical Additives: An International Guide to More Than 6000 Products by Trade Name, Chemical, Function and Manufacturer; Michael and Irene Ash (Eds.); Gower Publishing Ltd.; Aylesbury, Hampshire, Inglaterra, 1995.

"Fluido comprimido", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a un fluido de densidad apreciable (por ejemplo, > 0,2 g/cc), que es un gas a temperatura y presión convencionales. "Fluido supercrítico", "fluido casi crítico", "fluido casi supercrítico", "fluido crítico", "fluido densificado" o "gas densificado", tal y como se usan en la presente memoria, hacen referencia a un fluido comprimido en condiciones en las que la temperatura es de al menos un 80 % de la temperatura crítica del fluido y la presión es de al menos un 50 % de la presión crítica del

fluido.

Los ejemplos de sustancias que demuestran comportamiento supercrítico o casi crítico apropiados para la presente invención incluyen sin limitación dióxido de carbono, isobutileno, amoníaco, agua, metanol, etanol, etano, propano, butano, pentano, éter dimetilico, xenón, hexafluoruro de azufre, materiales halogenados y parcialmente halogenados tales como clorofluorocarbonos, hidroclorofluorocarbonos, hidrofluorocarbonos, perfluorocarbonos (tales como perfluorometano y perfluoropropano, cloroformo, tricloro-fluorometano, dicloro-difluorometano, dicloro-tetrafluorometano) y mezclas de los mismos.

"Sinterización", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia al proceso por medio del cual partes de la matriz o la matriz polimérica completa se vuelven continuas (por ejemplo, formación de una película polimérica continua). Como se comenta a continuación, el proceso de sinterización está controlado para producir una matriz continua de conformación (sinterización completa) o para producir regiones o dominios de revestimiento continuo al tiempo que se producen huecos (discontinuidades) en la matriz. Asimismo, el proceso de sinterización está controlado de forma que se obtenga cierta separación de fases entre los polímeros diferentes (por ejemplo, polímeros A y B) y/o para producir una separación de fases entre las partículas poliméricas discretas. A través del proceso de sinterización, las propiedades de las adhesiones del revestimiento se ven mejoradas para reducir la formación de escamas de la separación del revestimiento del sustrato durante la manipulación con el uso. Como se describe a continuación, en ciertas realizaciones, el proceso de sinterización está controlado para proporcionar la sinterización incompleta de la matriz polimérica. En realizaciones que implican la sinterización incompleta, se forma una matriz polimérica con dominios continuos, y huecos, separaciones, cavidades, poros, canales o intersticios que proporcionan espacio para la inactivación de un agente terapéutico que se libera en condiciones controladas. Dependiendo de la naturaleza del polímero, el tamaño de las partículas poliméricas y/o otras propiedades poliméricas, se puede emplear un gas comprimido, un gas densificado, un fluido casi crítico o un fluido super-crítico. En un ejemplo, se usa dióxido de carbono para tratar un sustrato que se ha revestido con un polímero y un fármaco, usando un polvo seco y procesos de revestimiento electrostático RESS. En otro ejemplo, se emplea isobutileno en el proceso de sinterización. En otros ejemplos se emplea una mezcla de dióxido de carbono e isobutileno.

Cuando se calienta un material amorfo hasta una temperatura por encima de su temperatura de transición vítrea, o cuando se calienta un material cristalino hasta una temperatura por encima de la temperatura de transición de fase, las moléculas que comprenden el material son más móviles lo que, a su vez, significa que son más activas y, de este modo, más susceptibles de reacciones tales como la oxidación. No obstante, cuando se mantiene un material amorfo a una temperatura por debajo de la temperatura de transición vítrea, sus moléculas quedan sustancialmente inmovilizadas y, de este modo, son menos susceptibles de reacciones. De igual forma, cuando se mantiene el material cristalino a una temperatura por debajo de su temperatura de transición de fases, sus moléculas están sustancialmente inmovilizadas y, de este modo, son menos susceptibles de reacciones. Por consiguiente, el procesado de componentes de fármaco en condiciones suaves, tales como las condiciones de deposición y sinterización descritas en la presente memoria, minimiza las reacciones cruzadas y la degradación del componente de fármaco. Un tipo de reacción que se ve minimizada por el proceso de la invención se refiere a la capacidad para evitar los disolventes convencionales que, a su vez, minimiza la oxidación del fármaco mediante la reducción de su exposición a radicales libres, disolventes residuales e iniciadores de auto-oxidación.

"Expansión Rápida de Disoluciones Supercríticas" o "RESS", tal y como se usa en la presente memoria, implica la disolución de un polímero en un fluido comprimido, típicamente un fluido supercrítico, seguido de expansión rápida en una cámara a baja presión, típicamente en condiciones atmosféricas. La expansión rápida de la disolución de fluidos supercríticos a través de una pequeña abertura, con su disminución consiguiente de densidad, reduce la capacidad de disolución del fluido y tiene como resultado la nucleación y el desarrollo de partículas poliméricas. La atmósfera de la cámara se mantiene en un estado eléctricamente neutro, manteniendo una "nube" de gas aislante en la cámara. Se emplea dióxido de carbono u otro gas apropiado para evitar que la carga eléctrica se transfiera desde el sustrato hasta el entorno circundante.

Las "propiedades de volumen" de un revestimiento que incluye un agente biológico o farmacéutico que se pueden mejorar por medio de los métodos de la invención incluyen por ejemplo: adhesión, suavidad, aptitud de conformación, espesor y mezcla de composición.

"Dispersión de Disoluciones Supercríticas Mejorada en Disolución" o "SEDS", tal y como se usa en la presente memoria, implica un proceso de pulverización para la generación de partículas poliméricas, que se forman cuando un fluido comprimido (por ejemplo, un fluido supercrítico, preferentemente CO₂ supercrítico) se usa como diluyente para un vehículo en el que se encuentra disuelto un polímero, (uno que pueda disolver tanto el polímero como el gas comprimido). La mezcla del diluyente de fluido supercrítico con la disolución que contiene polímero se puede lograr mediante el encuentro de una primera corriente que contiene la disolución polimérica y una segunda corriente que contiene el fluido comprimido de diluyente, por ejemplo, con una boquilla de pulverización co-axial o mediante el uso de múltiples boquillas de pulverización o mediante el uso de múltiples corrientes de fluido que co-penetrar en una zona de mezcla. El disolvente de la disolución polimérica puede ser un compuesto o una mezcla de dos o más ingredientes y puede ser o comprender un alcohol (incluyendo dioles, trioles, etc.), éter, amina, cetona, carbonato o alcanos, o hidrocarburo (alifático o aromático) o puede ser una mezcla de compuestos, tales como mezclas de alcanos, o mezclas de uno o más alcanos en combinación con compuestos adicionales tales como uno o más alcoholes. (por ejemplo, de un 0 o un 0,1 a un 5 % de un alcohol C₁ a C₁₅, incluyendo dioles, trioles, etc.). Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N°. 6.669.785. Opcionalmente, el disolvente puede contener un tensioactivo,

tal y como se describe también (por ejemplo) en la patente de Estados Unidos N°. 6.669.785.

"Cargado electrostáticamente" o "potencial eléctrico" o "estructura eléctrica", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a la recogida de las partículas producidas por medio de pulverización sobre un sustrato que tiene un potencial electrostático diferente de las partículas sometidas a pulverización. De este modo, el sustrato se encuentra a un potencial electrónico atractivo con respecto a las partículas que salen, lo cual tiene como resultado la captura de las partículas sobre el sustrato, es decir, el sustrato y las partículas presentan carga opuesta, y el transporte de las partículas a través del medio fluido del recipiente de captura sobre la superficie del sustrato se ve mejorado por medio de atracción electrostática. Esto se puede lograr por medio de la carga de las partículas y la trituration del sustrato o, por el contrario, mediante la carga del sustrato y la trituration de las partículas, o por otros procesos, que se podrían prever fácilmente por parte del experto en la técnica de la captura electrostática.

"Recipiente abierto", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a un recipiente abierto a la atmósfera exterior y, de este modo, a sustancialmente la misma temperatura y presión que la atmósfera exterior.

"Recipiente cerrado", tal y como se usa en la presente memoria, hace referencia a un recipiente sellado con respecto a la temperatura exterior y, de este modo, puede estar a temperaturas y presiones significativamente diferentes de la atmósfera exterior.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir a los expertos en la técnica comprender más claramente y llevar a la práctica la presente invención. No deberían considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino simplemente como ilustrativos y representativos de la misma.

Ejemplo 1. Equipo del proceso

El equipo del proceso RESS usado en los presentes estudios se muestra en la Figura 1. Este es un diseño común para un aparato de RESS. Véase Domingo et al, Journal of Supercritical Fluids 10, 39-55 (1997). El equipo de SEDS usado en los presentes estudios se muestra en las Figuras 2 y 10. La Figura 2 muestra un aparato de SEDS común y la Figura 10 muestra un aparato de SEDS que usa un diseño de dos boquillas con captura electrostática de las partículas pulverizadas. Se puede usar el tamaño del orificio de boquilla para controlar el tamaño de partícula. La Figura 3 muestra el diseño de la boquilla para el equipo SEDS mostrado en las Figuras 2 y 10. La Figura 4 muestra los espectros FTIR de un agente medicamento terapéutico de molécula pequeña representativa, dos polímeros y la mezcla de los componentes. Se identifican y etiquetan los fragmentos de IR específicos de cada molécula. La Figura 5 muestra dispositivos médicos implantables revestidos con agente farmacéutico y polímero en diversas condiciones de sinterización. La Figura 6 muestra los espectros de infrarrojo del revestimiento de 3 componentes antes y después de la sinterización. Los espectros demuestran que el proceso de sinterización no afecta negativamente al revestimiento ya que no aparecen fragmentos nuevos en el espectro después de la sinterización. La Figura 7 muestra una visión de campo amplia (panel izquierdo) y estrecha (panel derecho) de rapamicina sometida a pulverización. La rapamicina tanto cristalina como amorfa son visibles en las imágenes. La Figura 8 muestra los datos de XRD tomados para la muestra de rapamicina auténtica, rapamicina pulverizada por RESS y rapamicina pulverizada por SEDS. La rapamicina pulverizada por RESS carece de cualquier cristalinidad indicada por la ausencia de picos de difracción en el XRD. La rapamicina pulverizada por SEDS tiene picos de difracción que son idénticos a la muestra auténtica, lo que indica que los dos materiales son iguales. La Figura 9 demuestra el control del tamaño de partícula usando el proceso de SEDS. En la parte izquierda superior se muestra una fotografía óptica de una célula de observación que contiene un sustrato (línea horizontal en la parte inferior de la ventana) que se encuentra a 2500 psi (17,23 MPa). En la parte izquierda inferior se muestra una microfotografía SEM que muestra partículas agregadas que tienen un tamaño medio de 35 nm. El panel derecho superior de la Figura 9 muestra una fotografía óptica de una célula de observación presurizada a 1200 psi (8,27 MPa). Las partículas son suficientemente grandes para dispersar la luz, como queda evidenciado por la nube de partículas encima del sustrato en la imagen. El panel derecho inferior de la Figura 9 muestra que el tamaño de partícula es de aproximadamente 20 micrómetros. La Figura 10 muestra el aparato de pulverización de SEDS con un diseño de dos boquillas y un suministro de energía de alta tensión novedoso usado para la recogida electrostática de las partículas pulverizadas por SEDS. Mediante la operación a tensiones por debajo del componente con el potencial de ionización más bajo, se puede lograr la recogida electrostática de las partículas pulverizadas por SEDS.

Ejemplo 2. Revestimiento 1 de Pulverización General

Se pulveriza una disolución que contiene un compuesto químico terapéutico que está saturado en un disolvente o sobresaturado en un disolvente, a un caudal suficiente para lograr un flujo en el interior de una cámara de volumen conocido, presurizada por encima de presión ambiental y que contenía un sustrato de dispositivo médico. Se mantiene constante la temperatura del sistema o se permite la variación de forma que se pueda representar gráficamente cualquier número de puntos de los diagramas de fase de la disolución o mezcla o cualquiera de sus componentes individuales en condiciones supercríticas de CO₂ o gas, líquido constitutivas del espacio de presión-temperatura, volumen-presión o presión-volumen. En cualquier fase individual o combinación de fases, CO₂ fluye a través de la cámara a un caudal másico de 5 g/min hasta ciertos múltiplos de este caudal. Una vez transcurrido un período de tiempo que varía de segundos a minutos u horas, el flujo de soluto o disolvente, que es una disolución del compuesto terapéutico y disolvente apropiado para el soluto o soluto escogidos, se interrumpe pero el flujo de

CO₂ continúa durante un período de tiempo adicional que mantiene la presión constante durante este período. Trascurrido este período, se rebaja la presión hasta presión atmosférica. Durante el proceso de revestimiento por pulverización, las partículas se ven atraídas al sustrato medido por medio de la carga del sustrato con signo opuesto a la carga de la partícula pulverizada, mediante la aplicación de una tensión que es mayor de 5000 V pero menor que el potencial de ionización del componente de la mezcla más fácilmente ionizado. Las partículas también pueden atravesar un campo electromagnético de forma que el campo se usa para guiar la partícula hasta un objetivo.

Ejemplo 3. Revestimiento de Pulverización 2

Se prepara una disolución de partes iguales de un disolvente y otro disolvente miscible que contiene un compuesto químico terapéutico, de forma que el compuesto no esté saturado. Esta disolución se pulveriza a un caudal conocido que varía de 1 ml/min a 100 ml/min en una cámara de volumen conocido y presurizada por encima de presión ambiental. Se mantiene la temperatura del sistema en un nivel constante o se permite la variación de forma que cualquier número de puntos de los diagramas de fases de la disolución o mezcla o cualquiera de sus componentes individuales se pueda representar en el espacio de presión-temperatura, volumen-presión o presión-volumen. El CO₂ fluye a través de la cámara con un caudal conocido. Se detiene la pulverización tras un período de tiempo, pero el flujo de CO₂ continúa durante un período de tiempo adicional suficiente para garantizar que el volumen de la cámara se haya restituido o sustituido un número de veces suficiente para retirar cualquier disolvente o co-disolvente residual de la cámara después de haber reducido la presión hasta presión atmosférica. Como en el ejemplo anterior, las partículas generadas en el proceso de pulverización se recogen sobre el sustrato medido electrostáticamente a medida que se generan.

Ejemplo 4. Revestimiento de Pulverización 3

Se pulveriza un compuesto terapéutico en forma de polvo seco cristalino a través de una boquilla usando un proceso de revestimiento de polvo seco dirigido hacia una endoprótesis vascular. A partir de la boquilla por separado, se pulveriza una disolución de CO₂ que contiene el polímero y co-disolvente o una disolución polimérica preparada en un disolvente apropiado tal como éter dimetilico, hacia la endoprótesis vascular. El caudal de CO₂ es variable. La temperatura de la endoprótesis vascular y el compuesto químico terapéutico siguen a temperatura ambiente o por debajo de temperatura ambiente con el fin de evitar la degradación de los compuestos terapéuticos térmicamente sensibles pero se mantiene la temperatura de la disolución polimérica por encima de la presión y la temperatura crítica del disolvente, de forma que exista una disolución supercrítica o casi supercrítica. Las partículas se capturan electrostáticamente durante su generación o a medida que abandonan la boquilla de pulverización de polvo seco como se describe en los ejemplos previos.

Ejemplo 5. Revestimiento Superficial Uniforme

Se ha demostrado la capacidad para revestir de manera uniforme endoprótesis vasculares con una composición y espesor controlados, usando captura electrostática en una expansión rápida de series experimentales de disolución supercrítica (RESS). Esta técnica implica la pulverización de una mezcla a partes iguales del compuesto terapéutico tal como rapamicina y polímeros tales como PBMA y PEVA usando un revestimiento de pulverización y una técnica de recogida descrita en la presente memoria. Para determinar la composición de revestimiento, se usó espectroscopia de infrarrojos para recoger el espectro de un fragmento de oblea de silicio revestido simultáneamente con una endoprótesis vascular arterial (Figura 4). Se identificaron bandas de absorción únicas para cada componente de la mezcla y se usó el área de banda como métrica para determinar la incorporación de cada compuesto en el revestimiento.

Se determinaron las bandas individuales usadas para el análisis de composición por medio de revestimiento de pulverización de fragmentos de oblea de Si con cada componente por separado. Se determinó el espesor de revestimiento de forma gravimétrica y se calculó a partir de la densidad de los materiales. Se asumió que la capa es de densidad completa. El espesor se puede controlar por medio de variación del tiempo de pulverización. En el estado pulverizado, el revestimiento carece de adhesión al sustrato. La sinterización del sustrato revestido (véase la Figura 5) mejora drásticamente la adhesión del revestimiento al tiempo que deja los componentes sin alteración tal y como se confirma por medio de los espectros de infrarrojos mostrados en la Figura 6. El revestimiento se sinteriza en un entorno de dióxido de carbono supercrítico permitiendo el uso de condiciones de sinterización suaves con una temperatura por debajo de 80 °C.

Ejemplo 6 Revestimiento por Pulverización de Rapamicina Cristalina

Se intentaron diversos métodos de revestimiento por pulverización basados en dióxido de carbono para pulverizar rapamicina de deposición en forma cristalina incluyendo RESS sin control satisfactorio de morfología de rapamicina. Un método de revestimiento de SEDS resultó satisfactorio en el revestimiento por pulverización de rapamicina cristalina como se muestra en las Figuras 7 y 8. Se pulveriza una disolución de 10 partes de hexano y 9 partes de THF saturado con rapamicina, a un caudal de 0,5 ml/minuto en una cámara de 25 ml presurizada a 82 bares con dióxido de carbono. Se mantiene constante la temperatura del sistema en 25 °C, lo cual constituye las condiciones de CO₂ líquido. El CO₂ fluye a través de la cámara presurizada con un caudal másico de 5 g/minuto. Trascurridos 5 minutos, la pulverización del fármaco y el polímero se interrumpen pero el flujo de CO₂ continúa durante un período adicional de 20 minutos, manteniendo la presión constante durante este período. Trascurrido este período, se deja caer la presión hasta presión atmosférica. Las partículas son atraídas por el sustrato por medio de carga del sustrato

con signo opuesto a la carga de la partícula, mediante aplicación de una tensión que sea mayor de 5000 V pero menor que el potencial de ionización del componente de la mezcla más fácilmente ionizado.

Como se muestra en las imágenes SEM de la Figura 7, se depositó rapamicina cristalina sobre el sustrato y el tamaño de cristal fue de aproximadamente 2 micrómetros (panel derecho de la figura) junto con el eje principal con agregados cristalinos de gran tamaño distribuidos a través de la superficie del sustrato (panel izquierdo).

Los picos de difracción de XRD mostrados en la Figura 8 confirman la identidad de los cristales como rapamicina, debido a que la rapamicina pulverizada (espectro de más abajo) coincide con la rapamicina recibida (espectro del medio) pico a pico. Se incluyen los resultados de XRD para otros intentos fallados (espectro superior) para pulverizar rapamicina cristalina con fines de comparación. El patrón de difracción amorfo mostrado en la traza superior de la Figura 8 se obtuvo a partir de la muestra pulverizada con RESS y también es representativo de los intentos fallados de pulverización de rapamicina cristalina usando enfoques basados en SEDS, empleando únicamente disolventes polares y no polares. El objetivo de esta serie de experimentos fue demostrar una técnica de dióxido de carbono que pudiera pulverizar rapamicina en forma cristalina. No se llevó a cabo ningún intento de controlar el tamaño de partícula, la uniformidad de cobertura o la agregación.

Ejemplo 7. Control del Tamaño de Partícula

La Figura 9 muestra una comparación de microscopio óptico y electrónico del proceso de pulverización de SEDS en diferentes condiciones de presión. La Figura 9(a) muestra una fotografía óptica tomada a partir de la célula de observación con CO₂ presente a 1200 psi (8,27 MPa) y 25 °C. La boquilla aparece como una línea oblicua a aproximadamente las 11 en punto, que se origina desde la parte izquierda de la célula de observación. El sustrato aparece como una línea horizontal en la parte inferior de la célula de observación. La Figura 9(c) es una microfotografía electrónica de barrido de las partículas depositadas sobre el sustrato, que se retiró a partir de la célula de observación de 9(a). La escala de la microfotografía electrónica de barrido demuestra el tamaño de partícula.

La Figura 9(b) muestra una fotografía óptica tomada a partir de la célula de observación con CO₂ presente a 2500 psi (17,23 MPa) y 25 °C. La boquilla aparece como una línea oblicua a aproximadamente las 11 en punto, originada a partir de la parte izquierda de la célula de observación. El sustrato aparece como una línea horizontal en la parte inferior de la célula de observación. La Figura 9(d) es una microfotografía electrónica de barrido de las partículas depositadas sobre el sustrato que se retiró de la célula de observación de 9(b). La escala de la microfotografía electrónica de barrido demuestra el tamaño de partícula. Estas imágenes demuestran la capacidad para controlar el tamaño de partícula y la morfología. Ambas características son importantes ya que las velocidades de elución pueden afectar a ambos parámetros.

Ejemplo 8. Equipo de Proceso Adicional

Se muestra el equipo adicional en la Figura 10. Se usa el aparato para pulverizar rapamicina en forma cristalina usando un proceso SEDS con captura electrostática. Las características únicas de este aparato son el diseño de boquilla dual y la alta tensión pasante, que permiten la captura electrostática de las partículas pulverizadas. En otros aspectos, el diseño es similar al otro equipo de SEDS. La boquilla dual separa la pulverización de polímero y fármaco, lo cual es importante ya que se ha comprobado que los polímeros co-pulverizados con otro componente pueden afectar a la capacidad del componente no polimérico para formar partículas con la morfología deseada. No obstante, ambos componentes se pulverizan en la misma cámara, permitiendo la recogida de las partículas en un único punto. La alta tensión pasante permite la captura electrostática de los componentes pulverizados sobre el sustrato deseado.

Ejemplo 9. Preparación de disolución supercrítica que comprende, polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA) en isobutileno

Se colocan 75 mg de PEVA y 75 mg de PBMA en una célula de observación de 25 ml. Se calienta la célula de observación a 150 °C. Se añade isobutileno a una presión de $2,079 \times 10^{13}$ Pa (3000 psig). En estas condiciones, se produce una disolución transparente.

Ejemplo 10. Preparación de una disolución supercrítica que comprende polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA) en isobutileno.

Se colocan 150 mg de PEVA y 150 mg de PBMA en una célula de observación de 25 ml. Se calienta la célula a 150 °C. Se añade isobutileno a una presión de $2,768 \times 10^{13}$ Pa (4000 psig). En estas condiciones, se produce una disolución transparente.

Ejemplo 11. Preparación de una disolución supercrítica que comprende polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA) en isobutileno y CO₂.

Se colocan 75 mg de PEVA y 75 mg de PBMA en una célula de observación de 25 ml y se calienta la célula a 150 °C. Se añade isobutileno a una presión de $2,768 \times 10^{13}$ Pa (4000 psig). En estas condiciones, se produce una disolución transparente. Se añade CO₂ 10 % (v/v). La adición de CO₂ a este porcentaje en volumen no precipita el polímero disuelto.

Ejemplo 12. Preparación de una disolución supercrítica que comprende polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA) en isobutileno y CO₂.

Se colocan 150 mg de PEVA y 150 mg de PBMA en una célula de observación de 25 ml y se calienta la célula a 150 °C. Se añade isobutileno a una presión de $2,768 \times 10^{13}$ Pa (4000 psig) para producir una disolución transparente. Se añade CO₂ 10 % (v/v). La adición de CO₂ a este porcentaje en volumen no precipita el polímero disuelto; no obstante, la adición de CO₂ a una fracción en volumen mayor conduce a la precipitación del polímero, en estas condiciones.

Ejemplo 13. Revestimiento de rapamicina en forma de polvo seco sobre una muestra para ensayo de acero inoxidable 316 con carga eléctrica.

Se colocó una muestra para ensayo de metal de acero inoxidable de 1 cm x 2 cm que sirvió como sustrato objetivo para el revestimiento de rapamicina en un recipiente y se ligó a un electrodo de alta tensión. El recipiente (V), de aproximadamente 1500 cm³ de volumen, se equipó con dos boquillas por separado a través de las cuales se podía introducir selectivamente rapamicina o polímeros en el recipiente. Ambas boquillas estuvieron conectadas a tierra. Adicionalmente, se equipó el recipiente (V) con un puerto separado disponible para la purga del mismo. Aguas arriba de una boquilla (D), había un pequeño recipiente de presión (PV) de aproximadamente 5 cm³ de volumen con tres puertos destinados a su uso como entradas y salidas. Cada puerto estaba equipado con una válvula que se podía accionar en posición abierta o cerrada. El puerto (1), usado como entrada, era un puerto de adición para la rapamicina en forma de polvo seco. El puerto (2), también se usó como entrada para la alimentación de gas presurizado, líquido o fluido supercrítico en PV. El puerto (3), usado como salida, se usó para conectar el recipiente de presión (PV) con la boquilla (D) presente en el recipiente principal (V) con la muestra de ensayo objetivo. Se introdujo rapamicina en forma de polvo obtenida en LC Laboratories en estado sólido predominantemente cristalino, 50 mg molidos hasta un tamaño medio de partícula de aproximadamente 3 micrómetros, en PV a través del puerto (1), a continuación se accionó el puerto (1) hasta la posición cerrada. Posteriormente, se añadió dióxido de carbono a (PV) a una presión de $2,86 \times 10^{12}$ Pa $4,24 \times 10^{12}$ Pa (de 400 a 600 psig) a 20 °C a través del puerto (2), y a continuación se cerró el puerto (2) al gas que actuaba como fuente. Posteriormente, se cargó la muestra de ensayo metálica a 40 kV usando una fuente de energía de alta tensión Glassman Series EL. A continuación, se accionó el puerto (3) en posición abierta, permitiendo de este modo la expansión del dióxido de carbono presurizado y el polvo de rapamicina al interior del recipiente (V) al tiempo que la muestra para ensayo permanecía cargada. Tras aproximadamente 60 segundos, se eliminó la tensión y se aisló la muestra para ensayo. Tras inspección visual de la muestra para ensayo usando un microscopio óptico, se determinó que todo el área superficial de la muestra para ensayo, diferente de una pequeña parte enmascarada por el cable de tensión, quedó cubierta de material en forma de polvo con una distribución relativamente uniforme. La difracción de rayos-X (XRD) confirmó que el material en forma de polvo fue de naturaleza cristalina en gran medida, tal y como se depositó sobre la muestra metálica para ensayo. La espectroscopia de UV-Vis y FTIR confirmó que el material depositado sobre la muestra para ensayo fue rapamicina.

Ejemplo 14. Revestimiento de rapamicina en forma de polvo seco sobre muestra para ensayo de acero inoxidable 316 sin carga eléctrica

Se revistió una muestra para ensayo de igual forma que se describe en el Ejemplo 13. No obstante, no se aplicó tensión a la muestra para ensayo durante el ensayo de revestimiento en forma de polvo. Tras la expansión del dióxido de carbono y la rapamicina en forma de polvo en el interior del recipiente (V), y un período de aproximadamente 60 segundos, se aisló y evaluó la muestra para ensayo. Se analizó la muestra para ensayo usando un microscopio óptico y mostró cierto material en forma de polvo seco sobre mucha superficie de la muestra para ensayo. No obstante, la cobertura del fármaco sobre la superficie fue mucho menor que en el ejemplo 1 y hubo notablemente más variabilidad en cuanto a cobertura en diferentes puntos de la superficie de la muestra para ensayo. Se estimó que el revestimiento en forma de polvo fue de aproximadamente 1/3 parte de la cantidad determinada como rapamicina cristalina en el ejemplo 1.

Ejemplo 15. Revestimiento polimérico sobre muestra para ensayo de acero inoxidable 316 usando expansión rápida a partir de un gas licuado.

Se usó un aparato de revestimiento como se describe en el ejemplo 13 en el ejemplo siguiente. En este ejemplo, se usó la segunda boquilla (P) para alimentar las partículas poliméricas precipitadas en el interior del recipiente (V) con el fin de revestir la muestra para ensayo de acero inoxidable 316. Se equipó la boquilla (P) con un dispositivo de calentamiento y un controlador para minimizar la pérdida de calor durante la expansión de los gases licuados. Aguas arriba de la boquilla (P), hubo un recipiente de presión, (PV2), con un volumen interno de aproximadamente 25-cm³. El recipiente de presión (PV2) se equipó con puertos múltiples a usar para las entradas, salidas, termopares y transductores de presión. Adicionalmente, (PV2) se equipó con un dispositivo de calentamiento y un controlador de temperatura. Cada puerto se conectó a las válvulas apropiadas, válvulas de regulación, reguladores de presión, o conectores para garantizar un control apropiado del material dentro y fuera del recipiente de presión (PV2). Se conectó una salida de (PV2) a una válvula de regulación a través del tubo nominal de presión que posteriormente se conectó a una boquilla (P) ubicada en el recipiente (V). En el experimento, se añadieron al recipiente de presión (PV2) 75 mg de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) obtenido a partir de Aldrich Chemical Company con acetato de vinilo de aproximadamente 33 por ciento y 75 mg de poli(metacrilato de butilo) (PBMA) también obtenido en Aldrich Chemical Company. Se añadió difluorometano, 20,0 gramos, al recipiente de presión (PV2) a través de una

válvula y entrada. Posteriormente, se calentó el recipiente de presión (PV2) a 40 °C llevando la presión del interior del recipiente aislado hasta aproximadamente $3,8 \times 10^{11}$ Pa (40 psig). Se calentó la boquilla (P) hasta 120 °C. Tras el tiempo suficiente para disolver los dos polímeros en el interior del gas licuado (PV2), el recipiente (PV2) se sobre-presurizó con helio hasta aproximadamente $1,48 \times 10^{12}$ Pa (2000 psig) usando un tanque de helio como fuente y un regulador de presión de doble etapa. Véase la patente de Estados Unidos 6.905.555 para una descripción de la técnica de desplazamiento de helio. Se colocó una muestra para ensayo de acero inoxidable 316 de 1 cm x 2 cm en el interior de un recipiente (V) y se unió a un cable eléctrico. Se unió la boquilla (P) a tierra. Se cargó la muestra para ensayo hasta 40 kV usando una fuente de energía de alta tensión Glassman en un punto en el que se abrió la válvula reguladora entre (PV2) y la boquilla (P) en el recipiente de presión (PV). Se alimentó el polímero disuelto en gas licuado y se sobre-presurizó con helio hasta $1,48 \times 10^{12}$ Pa (2000 psig) a una presión constante de $1,48 \times 10^{12}$ Pa (200 psig) en el recipiente (V), mantenido a presión atmosférica a través de la boquilla (P) a una tasa de aproximadamente 3,0 cm³/minuto. Tras aproximadamente 5 segundos, se cerró la válvula reguladora interrumpiendo la alimentación del polímero-disolvente. Se purgó el recipiente (V) con CO₂ gaseoso durante 30 segundos para desplazar el clorofluorocarbono. Tras aproximadamente 30 segundos, se abrió de nuevo la válvula reguladora durante un período de aproximadamente 5 segundos y posteriormente se cerró. Este ciclo se repitió aproximadamente cuatro veces. Tras 1 minuto adicional, se interrumpió la tensión aplicada a la muestra para ensayo y se retiró ésta del recipiente de presión (V). Tras inspección al microscopio óptico, resultó evidente un revestimiento polimérico, distribuido uniformemente sobre todas las superficies no enmascaradas de la muestra para ensayo. La disolución de la mezcla polimérica a partir de la superficie de la muestra para ensayo seguida de cuantificación usando métodos normalizados de cuantificación de FT-IR determinaron una composición de aproximadamente 1:1 de PEVA con respecto a PBMA en la muestra para ensayo.

Ejemplo 16. Revestimiento dual de la muestra metálica para ensayo con rapamicina cristalina y mezcla 1:1 de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA).

Se usó un aparato descrito en el ejemplo 13 y descrito de forma adicional en el ejemplo 15 en el ejemplo siguiente. En la preparación del experimento de revestimiento, se añadieron 25 mg de rapamicina cristalina en forma de polvo con un tamaño medio de partícula de 3 micrómetros a (PV) a través del puerto (1), y posteriormente se cerró el puerto (1). A continuación, (PV) se presurizó a $2,86 \times 10^{12}$ Pa a $4,24 \times 10^{12}$ Pa (400-600 psig) con dióxido de carbono gaseoso a 20 °C a través del puerto (2), antes de cerrar el puerto (2). A continuación, se añadieron 75 mg de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) con acetato de vinilo de aproximadamente un 33 por ciento en peso y 75 mg de poli(metacrilato de butilo) (PBMA) al recipiente de presión (PV2). Se añadió difluorometano, 20,0 gramos, al recipiente de presión (PV2) a través de una válvula y entrada. Posteriormente, se calentó el recipiente de presión (PV2) a 40 °C llevando la presión del interior del recipiente aislado (PV2) hasta aproximadamente $3,8 \times 10^{11}$ Pa (40 psig). Se calentó la boquilla (PV) a 120 °C. Transcurrido el tiempo suficiente para disolver los dos polímeros en el gas licuado, se sobre-presurizó el recipiente con helio hasta aproximadamente $1,48 \times 10^{12}$ Pa (200 psig) usando un tanque de helio como fuente y un regulador de presión de doble etapa. Se añadió una muestra para ensayo de acero inoxidable 316 de 1 cm x 2 cm a un recipiente (V) y se conectó a un cable de alimentación de alta tensión. Ambas boquillas (D) y (P) se conectaron a tierra. Para comenzar, se cargó la muestra para ensayo hasta 40 kV, después de lo cual se abrió el puerto (3) que conecta (PV) que contiene rapamicina con la boquilla (D), permitiendo de este modo la expansión del dióxido de carbono y la expulsión de rapamicina al interior del recipiente (V) mantenido a presión ambiental. Tras cerrar el puerto (3) y aproximadamente 60 segundos, se abrió la válvula reguladora que conectaba (PV2) con la boquilla (P) del interior del recipiente (V), permitiendo de este modo la expansión del gas licuado hasta una fase gas y la introducción de partículas poliméricas precipitadas en el interior del recipiente (V), al tiempo que se mantenía el recipiente (V) a presión ambiental. Tras aproximadamente 5 segundos con un caudal de alimentación de aproximadamente 3 cm³/minuto, se cerró la válvula de regulación al tiempo que la muestra para ensayo permaneció cargada. Posteriormente, se abrió el puerto (1) y se añadieron 25 mg adicionales de rapamicina cristalina en forma de polvo al (PV), y posteriormente se cerró el puerto (1). A continuación, se presurizó el recipiente de presión (PV) con dióxido de carbono líquido hasta $2,86 \times 10^{12}$ - $4,24 \times 10^{12}$ Pa (400-600 psig) a través del puerto (2), después de lo cual se cerró de nuevo el puerto (2). Manteniendo la muestra para ensayo con una tensión aplicada de 40 kV, se abrió de nuevo el puerto (3) a la boquilla (D), permitiendo de este modo la expansión del dióxido de carbono hasta un gas y la expulsión del fármaco cristalino en forma de polvo al interior del recipiente (V). Tras ello y 60 segundos adicionales, se abrió de nuevo la válvula reguladora entre (PV2) y la boquilla (P), permitiendo la expansión del disolvente licuado hasta un gas en el interior del recipiente (V) y la precipitación de las partículas poliméricas también en el recipiente (V). Se repitió la adición secuencial de fármaco seguida de polímero, el polímero seguido de fármaco, como se ha descrito anteriormente, durante un total de cuatro (4) ciclos, después de lo cual se retiró el potencial aplicado en la muestra para ensayo y se retiró ésta del recipiente. Posteriormente, se examinó la muestra para ensayo usando un microscopio óptico. Se apreció un revestimiento consistente en todas las superficies de la muestra para ensayo, exceptuando que la muestra para ensayo estuvo enmascarada por el cable eléctrico. El revestimiento pareció ser de conformación pero opaco y bastante granular observado bajo aumento.

Ejemplo 17. Revestimiento dual de muestra metálica para ensayo con rapamicina cristalina, y una mezcla 1:1 de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA) seguido de Atemperado de Dióxido de Carbono Supercrítico o Atemperado de Dióxido de Carbono Gaseoso.

Tras la inspección de la muestra para ensayo creada en el ejemplo 16, se colocó con precaución la muestra para ensayo revestida en un recipiente de presión que se presurizó con dióxido de carbono hasta una presión de 3,113 x

10¹³ Pa (4500 psig) y a una temperatura de 60 °C. Este proceso de sinterización de CO₂ se hizo para mejorar las propiedades físicas de la película sobre la muestra para ensayo. La muestra para ensayo permaneció en el recipiente en estas condiciones durante aproximadamente 3 horas, después de lo cual se purgó lentamente el CO₂ supercrítico del recipiente de presión, se retiró la muestra para ensayo y se re-examinó bajo el microscopio óptico. Se observó que el revestimiento era de conformación, consistente y semi-transparente, al contrario que el revestimiento opaco observado y presentado en el ejemplo 16 sin tratamiento de dióxido de carbono denso. La muestra para ensayo revestida se sometió posteriormente a análisis de difracción de rayos-X (XRD) que confirmó la presencia de rapamicina cristalina en la matriz polimérica.

Ejemplo 18. Revestimiento dual de endoprótesis vascular metálica con rapamicina y una mezcla 1:1 de polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA).

Se usó el aparato descrito en los ejemplos 13, 15 y 16 anteriores en el ejemplo siguiente. La endoprótesis vascular usada fue una Endoprótesis Vascular Coronaria Trista™ de tamaño nominal de 3 mm por 13 mm. La endoprótesis vascular se revistió de forma idéntica a la muestra para ensayo descrita en el ejemplo 16 anterior. La endoprótesis vascular se revistió de forma alternante, de modo que la primera capa de revestimiento de fármaco estuvo seguida de una capa fina de polímero. Estas dos etapas, denominadas ciclo de fármaco/polímero, se repitieron 3 veces de forma que la última capa de revestimiento aplicada fue polímero. Tras completar la etapa de revestimiento, se retiró la endoprótesis vascular del recipiente (V) y se colocó en un pequeño recipiente de presión donde se expuso a CO₂ supercrítico como se ha descrito anteriormente en el ejemplo 16. Tras esta etapa de atemperado a baja temperatura, se retiró la endoprótesis vascular y se examinó usando un microscopio óptico. A continuación, se analizó la endoprótesis vascular usando un microscopio electrónico de barrido (SEM) equipado con un dispositivo rápido de bombardeo iónico (FIB) para proporcionar el análisis de corte transversal de la endoprótesis vascular revestida. La microfotografía SEM en múltiples puntos de la endoprótesis vascular indicó un revestimiento completamente de conformación de entre 6 y 15 micrómetros de espesor. La evidencia de los cristallitos de rapamicina también resultó evidente en las microfotografías.

Ejemplo 19. Revestimiento en forma de capas de endoprótesis cardiovascular con una anti-restenosis terapéutica y un polímero en capas para controlar las características de elución de fármaco.

Se reviste una endoprótesis cardiovascular usando los métodos descritos en los ejemplos 17 y 18 anteriores. La endoprótesis vascular se reviste de tal forma que el fármaco y el polímero estén en capas alternantes. La primera aplicación a la endoprótesis vascular desnuda es una capa fina de un polímero no-reabsorbible, de aproximadamente 2 micrómetros de espesor. La segunda capa es un agente terapéutico con indicación de anti-restenosis. Se añaden aproximadamente 35 microgramos en la segunda capa. Se añade una tercera capa de polímero a aproximadamente 2 micrómetros de espesor, seguido de una cuarta capa de fármaco que está formada por aproximadamente 25 microgramos de agente anti-restenosis. Se añade una quinta capa polimérica, de aproximadamente 1 micrómetro de espesor, a la endoprótesis vascular, seguido de una sexta capa que incluye el agente terapéutico de aproximadamente 15 microgramos. Finalmente, se añade una capa polimérica con un espesor de aproximadamente 2 micrómetros. Tras el procedimiento de revestimiento, se atempera la endoprótesis vascular usando dióxido de carbono como se describe en el ejemplo 16 anterior. En este ejemplo, se describe una endoprótesis vascular que eluye fármaco (DES) con escasas propiedades de "liberación" inicial de fármaco por medio de un proceso de "formación de capas de fármaco aislado", no posible en los procesos convencionales de revestimiento basados en disolvente. Adicionalmente, por medio de una concentración elevada de fármaco en la "inter-capas" de la endoprótesis vascular, cabe esperar que el perfil de elución alcance la liberación terapéutica retardada durante un período de tiempo prolongado.

Ejemplo 20. Revestimiento en forma de capas de una endoprótesis cardiovascular con una sustancia terapéutica anti-restenosis y una sustancia terapéutica anti-trombótica en una matriz polimérica.

Se reviste una endoprótesis cardiovascular como se describe en el ejemplo 19 anterior. En este ejemplo, tras una primera capa polimérica de aproximadamente 2 micrómetros de espesor, se añade un fármaco con indicación anti-trombótica en una capa de menos de 2 micrómetros de espesor. Se añade una tercera capa que consiste en un polímero no reabsorbible hasta un espesor de aproximadamente 4 micrómetros. A continuación, se añade otra capa de fármaco, una sustancia terapéutica diferente, con indicación anti-restenosis. Esta capa contiene aproximadamente 100 microgramos de agente anti-restenosis. Finalmente, se añade una capa polimérica de aproximadamente 2 micrómetros a la endoprótesis vascular. Tras el revestimiento, se trata la endoprótesis vascular como se describe en el ejemplo 16 para atemperar el revestimiento usando dióxido de carbono.

Ejemplo 22. Revestimiento de endoprótesis vasculares con rapamicina, polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA)

Se adquirió rapamicina micronizada en LC Laboratories. Se adquirieron PBMA (PM = ≈ 237k) y PEVA (contenido de acetato de vinilo de un 33 %) en Aldrich Chemicals. Se usaron dos tipos de endoprótesis vasculares: Tristar® 3 mm de Guidant y 6 células x 8 mm, BX Velocity® de Cardis. Se revistieron las endoprótesis vasculares por medio de captura electrostática seguido de sinterización de fluidos supercríticos, usando 3 endoprótesis vasculares/ensayo de revestimiento y 3 ensayos/conjunto de datos. La Figura 12 representa el aparato de revestimiento. Se llevó a cabo el análisis de las endoprótesis vasculares revestidas por medio de múltiples técnicas tanto en las endoprótesis vasculares como en las muestras para ensayo con experimentos de control relevantes.

En este ejemplo, se disuelve una relación 1:1 de PEVA y PBMA en diclorofluorometano (CCl_2FH), que es un disolvente de gas comprimido conocido por estar en la clase de sustancias químicas de "Freón". Las propiedades físicas de este freón particular son las siguientes:

BP = 8,9C

5 Tc= 178,33 C

Pc = $5,2825 \times 10^{12}$ (751,47 psig)

Dc = 0,526014 g/cc

Se formó una disolución por medio de mezcla de 30 mg de los polímeros combinados por gramo de diclorofluorometano. A continuación, se mantuvo esta disolución a 60 °C a presión de vapor (aproximadamente $2,9 \times 10^{11}$ Pa (28 psig)) hasta que la disolución estuvo lista para la pulverización. Posteriormente, se presurizó la disolución mediante la adición de un gas inmiscible a la parte superior del recipiente - típicamente helio. La adición de helio comprimido la disolución de freón+polímero hasta $4,93 \times 10^{12}$ Pa $\pm 3,1 \times 10^{11}$ Pa (700 $\pm$ 50 psig), lo cual tuvo como resultado un fluido comprimido. A continuación, se hizo pasar la disolución de polímero+freón a través de una boquilla que tenía un diámetro interno de 0,005" (0,01 cm) por medio de adición continua de helio en el interior del recipiente. El disolvente (diclorofluorometano) se vaporiza de forma rápida saliendo de la boquilla (que se calienta a 120 °C), ya que el punto de ebullición está significativamente por debajo de temperatura ambiente. El fármaco se deposita por medio de revestimiento por pulverización en forma de polvo seco. Se introducen entre 10 y 30 mg de fármaco en el interior de un pequeño volumen de tubo, que se presuriza posteriormente con CO_2 gaseoso hasta $2,86 \times 10^{12}$ Pa (400 psig). La mezcla fluye a través de una boquilla que tiene un diámetro interno de 0,187" (0,47 cm) en el interior del recipiente en el que se mantienen las endoprótesis vasculares. Durante la deposición electrostática, se carga la endoprótesis vascular y se conectan las boquillas a tierra. Las Figuras 12 y 13 muestran el aparato usado para el proceso de revestimiento y sinterización.

Ejemplo 23. Análisis de microscopia óptica de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBM.

Las endoprótesis vasculares producidas en el ejemplo 22 se examinaron por medio de microscopia óptica, con 40 aumentos con iluminación lateral y retro-iluminación. Se usó el presente método para proporcionar una representación cualitativa bruta de la uniformidad del revestimiento y para demostrar generalmente la utilidad de la etapa de atemperado con CO_2 a baja temperatura. Las fotos resultantes mostradas en la figura 14, demuestran las diferencias en cuanto aspecto (a) antes y (b) después del atemperado en dióxido de carbono denso a 40 °C. Las fotos de las superficies exterior, de borde e interior se presentan en la figura 15 (a), antes de la sinterización, que muestra claramente la deposición de nanopartículas igualmente sobre todas las superficies de la endoprótesis vascular, y 15(b) después de la sinterización, mostrando la película un polímero suave y ópticamente transparente. La Figura 16 muestra imágenes con 40 aumentos de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBMA, que muestran las superficies exterior e interior, (a) antes de la sinterización, que además demuestran la deposición de nanopartículas igualmente sobre todas las superficies de la endoprótesis vascular y (b) después de la sinterización, que muestran una película polimérica suave y ópticamente transparente. La Figura 17 muestra imágenes con 100 aumentos de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBMA. El fármaco cristalino está intercalado de forma claramente visible dentro de un revestimiento polimérico altamente uniforme.

40 Ejemplo 24. Análisis de microscopia electrónica de barrido de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBM

Se examinaron las endoprótesis vasculares producidas en el ejemplo 21 por medio de microscopia electrónica de barrido y las imágenes resultantes se presentan en la figura 18 con (a) 30 aumentos, (b) 250 aumentos, (c) 1000 aumentos y (d) 3000 aumentos. Claramente, las nanopartículas se han sinterizado para dar lugar a una película uniforme y de conformación, con una topología superficial menor de 5 micrómetros, y demuestran una evidencia clara de rapamicina cristalina intercalada. También se adquirieron imágenes de corte transversal (FIB) y se muestran en la Figura 19(a) a 7000 aumentos y (b) 20000 aumentos. Se aprecia un revestimiento uniforme de espesor consistente. Se midieron cuatro espesores de corte transversal: (1) 10,355 μM , (2) 10,412 μM , (3) 10,043 μM y (4) 10,157 μM , para proporcionar un espesor medio de 10,242 μM , con únicamente una variación de un 2 % ($\pm 0,2 \mu\text{M}$).

50 Ejemplo 25. Calorimetría de barrido diferencial (DSC) de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBM

Se examinaron las endoprótesis vasculares producidas en el ejemplo 21 por medio de calorimetría de barrido diferencial (DSC). Los análisis de control de PEVA solo, PBMA solo y rapamicina sola se muestran en la Figura 20 (a), (b) y (c) respectivamente. El DSC de la endoprótesis vascular revestida con rapamicina, PEVA y PBMA se muestra en la Figura 20 (d). La masa fundida de rapamicina es claramente visible a 185-200 °C y distinta de las de los polímeros.

Ejemplo 26. Difracción de rayos-X (XRD) de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBM

Se examinaron las endoprótesis vasculares producidas en el ejemplo 21 por medio de difracción de rayos-X (XRD).

El espectro de control del polvo de rapamicina micronizada se muestra en la Figura 21 (a). El XRD de la endoprótesis vascular sinterizada y revestida con rapamicina, PEVA y PBMA se muestra en la Figura 21 (b), mostrando que la rapamicina permanece en forma cristalina ($\approx$ un 64 %) durante todo el proceso de revestimiento y sinterización.

5 Ejemplo 27. Análisis de Raman confocal de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBM

Se examinaron las endoprótesis vasculares producidas en el ejemplo 21 por medio de análisis de Raman confocal, para proporcionar un perfil de profundidad desde la superficie hacia abajo hasta la endoprótesis vascular metálica. La Figura 22 (a) muestra la circunferencia exterior del perfil de profundidad de rapamicina (pico de rapamicina a $\approx$ 1620) y 22 (b) muestra la circunferencia exterior del perfil polimérico, que demuestra claramente que el fármaco se distribuye por todas las endoprótesis vasculares poliméricas. El contenido de fármaco más elevado aparece en el centro del revestimiento polimérico ($\approx$ 4 μ m a partir de la superficie del aire), el cual se puede controlar, por medio de las condiciones de revestimiento y sinterización usadas. En determinadas realizaciones de la invención, el fármaco estaría próximo a la superficie del aire del revestimiento. En otras realizaciones, el fármaco estaría más próximo a la endoprótesis vascular metálica. En otras realizaciones, se deposita más de un fármaco en el revestimiento, en el que un fármaco estaría más próximo a la superficie del aire y el otro fármaco estaría más próximo a la superficie metálica. En otras realizaciones, los fármacos se distribuyen juntos por todo el revestimiento.

Ejemplo 28. Análisis FT-IR y UV-Vis de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBM para la cuantificación de los componentes del revestimiento

Se desarrolló un método UV-Vis y se usó para determinar cuantitativamente la masa de rapamicina revestida sobre las endoprótesis vasculares con poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA). La Figura 23 (a) muestra el espectro UV-Vis de rapamicina y se obtuvo la curva de calibración de rapamicina, λ a 277 nm en etanol, como se muestra en la Figura 23 (b). Se disolvió rapamicina a partir de la endoprótesis vascular en etanol, y se calculó la concentración de fármaco y la masa. Se introdujo una masa media de $74 \pm 11 \mu$ g de rapamicina sobre las endoprótesis vasculares. Los resultados de la Figura 24 (a) muestran un revestimiento de fármaco consistente: ($\pm$) 15 % de endoprótesis vascular-a-endoprótesis vascular, ($\pm$) 12 % de ensayo-a-ensayo, (concentraciones medias (3 endoprótesis vasculares cada uno); 4 células por 8 mm de parileno revestido).

Se desarrolló un método de FT-IR y se usó para determinar cuantitativamente la masa de PEVA y PBMA revestido sobre las endoprótesis vasculares con rapamicina. Los espectros de FT-IR de PEVA y PBMA se muestran en la Figura 23 (c) y se obtuvieron las curvas de calibración usando la Ley de Beer para PEVA λ a $\approx$ 1050 cm^{-1} y PBMA λ a $\approx$ 1258 cm^{-1} , como se muestra en las Figuras 23 (d) y (e), respectivamente. Se disolvieron los polímeros a partir de la endoprótesis vascular revestida en cloruro de metileno, y se calcularon las concentraciones poliméricas y las masas. Se incorporaron una masa media de $1060 \pm 190 \mu$ g de PEVA y $1110 \pm 198 \mu$ g de PBMA a las endoprótesis vasculares. Los resultados de las Figuras 24 (b) y (c) muestran un revestimiento polimérico coherente: ($\pm$) 18 % de endoprótesis vascular-a-endoprótesis vascular: ($\pm$) 15 % de ensayo-a-ensayo, (concentraciones medias (3 endoprótesis vasculares cada uno); 4 células por 8 mm de parileno revestido).

Ejemplo 29 (no reivindicado). Revestimientos de endoprótesis vasculares con paclitaxel/PEVA/PBMA

Se revistieron endoprótesis vasculares Guidant Tristar® de 3 mm con un material compuesto de paclitaxel/PEVA/PBMA, por medio del proceso de la invención, como se describe en la presente memoria. Se examinaron las endoprótesis vasculares revestidas por medio de microscopia óptica, y la Figura 25 muestra fotografías de la superficie exterior de la endoprótesis vascular (a) antes de la sinterización y (b) después de la sinterización. La Figura 26 (a) representa la curva de calibración UV-Vis desarrollada para paclitaxel, λ a 228 nm en etanol, usando los métodos del ejemplo 28, como se ha descrito con anterioridad. Se disolvió rapamicina a partir de la endoprótesis vascular revestida en etanol, y se calculó la concentración de fármaco y la masa, para proporcionar una masa media de $148 \pm 14 \mu$ g de rapamicina incorporada, como se muestra en la figura 26 (b).

Ejemplo 30. Análisis de FT-IR y UV-Vis de endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina/PEVA/PBM para la cuantificación de los componentes del revestimiento

Se usaron los métodos de FT-IR y UV-Vis, descritos en el ejemplo 28, para determinar las cantidades de rapamicina, PEVA y PBMA, respectivamente, a partir de las endoprótesis vasculares revestidas con rapamicina, PEVA y PBMA por medio de los procesos de la invención, como se describe en la presente memoria. Se calcularon las cuantificaciones de los componentes y se muestran en la figura 27: (a) se incorporó una masa media de $81 \pm 3 \mu$ g de rapamicina sobre las endoprótesis vasculares, (b) se incorporó una masa media de $391 \pm 69 \mu$ g de PEVA y (c) $268 \pm 64 \mu$ g de PBMA sobre las endoprótesis vasculares.

Ejemplo 31. Revestimientos de endoprótesis vasculares con rapamicina o paclitaxel, polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA) y poli(metacrilato de butilo) (PBMA)

Se introdujeron $150,0 \pm 0,1$ mg de poli(etileno-co-acetato de vinilo) (PEVA) y $150,0 \pm 0,1$ mg de poli(metacrilato de butilo) (PBMA) en un recipiente de acero inoxidable de 25 ml, al cual se transfirieron $20,0 \pm 0,3$ gramos de diclorofluorometano. La presión del recipiente aumenta hasta aproximadamente $2,9 \times 10^{11}$ Pa (28 psig). Se calienta el recipiente a 60 °C después de transferir el diclorofluorometano al recipiente. Posteriormente, se presuriza el recipiente con helio hasta que la presión alcanza $4,93 \times 10^{12}$ Pa $\pm$ $4,5 \times 10^{11}$ Pa (700 $\pm$ 30 psig). El helio actúa como

un pistón que empuja el diclorofluorometano-disolución polimérica. Se aísla el recipiente del sistema por medio de válvulas apropiadas. Se introducen 13 mg de compuesto de fármaco (rapamicina o paclitaxel) en un segundo recipiente de acero inoxidable con un volumen de 15 ± 1 ml. Se presuriza este recipiente hasta $2,86 \times 10^{12}$ Pa $\pm 1 \times 10^{11}$ Pa (400 x 5 psig) con gas de dióxido de carbono. La temperatura del recipiente de fármaco es temperatura ambiente. Se aísla el recipiente del sistema por medio de las válvulas apropiadas. Se introduce disolvente de tetrahidrofurano o diclorometano en un tercer recipiente para que la boquilla polimérica pueda lavarse entre las pulverizaciones de polímero. También se presuriza el recipiente con helio a $4,93 \times 10^{12}$ Pa (700 psig) y se aísla del sistema por medio de las válvulas apropiadas. Se calienta la boquilla de pulverización de polímero a 120 ± 2 °C al tiempo que la boquilla de pulverización de fármaco permanece a temperatura ambiente. Se incorporan las endoprótesis vasculares al elemento de endoprótesis vascular y se fija a una fuente de alta tensión por medio de una abrazadera Alligator. La abrazadera Alligator penetra en la cámara de revestimiento por medio de un paso eléctricamente aislado. Se admite gas de dióxido de carbono en el interior del recipiente de revestimiento a 2×10^{11} Pa (8 psig) durante un período de 5 minutos a través de una tercera boquilla de lavado de gas para retirar el aire y la humedad, con el fin de eliminar el cebado entre las boquillas y los componentes que se mantienen a potencial elevado. Tras lavar el contenido de la cámara de revestimiento con gas de dióxido de carbono, se aplica un potencial de 35 kV a las endoprótesis vasculares por medio de un generador de alta tensión. Se mantiene este potencial durante cada etapa de revestimiento de polímero y fármaco. Se retira el potencial cuando se lava la boquilla de pulverización de polímero con tetrahidrofurano o diclorometano. Se pulveriza la disolución de polímero durante 7 segundos a partir del recipiente de disolución polimérica al interior de la cámara de revestimiento. Se apaga el potencial aplicado y se retira la boquilla de polímero de la cámara de revestimiento y se lava con disolvente durante 2 minutos y posteriormente se lava con gas de helio durante aproximadamente un minuto hasta retirar todos el disolvente a partir de la boquilla. Se lava la cámara de revestimiento con gas de dióxido de carbono durante el lavado con disolvente de la boquilla para lavar el gas de diclorofluorometano. Se coloca de nuevo la boquilla de pulverización de polímero en la cámara de revestimiento y se detiene el lavado de gas de dióxido de carbono. Se aplica un potencial de 35 kV a las endoprótesis vasculares y se pulveriza rápidamente el compuesto del fármaco en el interior de la cámara de revestimiento por medio de apertura de las válvulas apropiadas. Tras un minuto de tiempo de reposo, la pulverización del polímero comienza durante otros siete segundos. Se puede repetir el proceso con cualquier número de ciclos.

Los diversos métodos analíticos desarrollados para examinar las endoprótesis vasculares revestidas y los resultados generados se resumen en la tabla siguiente:

Método Analítico	Para Proporcionar	Resultado
Microscopio Óptico	Imágenes visibles de las endoprótesis vasculares Estudio empírico de la uniformidad del revestimiento	Nanopartículas depositadas de manera uniforme sobre todas las superficies de la endoprótesis vascular. Sinterización hasta obtener una película de conformación (con evidencia visual de fármaco cristalino)
SEM	Imágenes de corte transversal y de arriba a abajo (microfotografías de electrones) a varios aumentos. Estimaciones groseras de la uniformidad del revestimiento y espesor.	Películas de conformación y muy suaves a mucho aumento Película bien sinterizadas de $10,2 \pm 0,3$ μ m por medio de análisis de corte transversal
Difracción de rayos-X (XRD)	Indicativo de cuantificación de la morfología de fármaco en las películas revestidas sobre sustratos proxi	+ 65 % de rapamicina cristalina sobre muestras proxi
Calorimetría de Barrido Diferencial (DSC)	Evidencia cualitativa de rapamicina cristalina procedente de sustratos proxi (masa fundida cristalina)	Masa fundida cristalina de rapamicina demostrada (185-200 °C)
Raman Confocal	Datos de composición (fármaco, polímero A, Polímero B) a varias profundidades en la película sobre las endoprótesis vasculares revestidas (es decir, superficie, 2 μ m de profundidad, 4 μ m de profundidad, etc.)	74 ± 11 μ g de fármaco incorporado sobre las endoprótesis vasculares, control e ensayo-a-ensayo dentro de una desviación de un 12 %

Método Analítico	Para Proporcionar	Resultado
Espectroscopia UV-Vis	Información cuantitativo de composición para la incorporación del fármaco sobre las endoprótesis vasculares revestidas "sacrificiales", método BL	1060 ± 190 µg PEVA incorporado en las endoprótesis vasculares
Espectroscopia FT-IR	Información cuantitativa de composición para la incorporación de ambos polímeros sobre las incorporaciones revestidas "sacrificiales", métodos BL	1110 ± 198 µg PEVA incorporado en las endoprótesis vasculares

Ejemplo 32. (Figuras 29 y 30). Se identificó un medio de elución para producir el perfil de elución en condiciones estáticas. Se escogió el tensioactivo SDS a 1 % (v/v) en tampón de fosfato a pH 7,0 como medio de elución basado en la comparación de los perfiles de elución generados con este medio hasta los perfiles de elución deseados. El experimento mostró que fue posible generar un perfil de elución durante un período de 30 horas en un baño termostáticamente controlado mantenido a 37 ± 1 °C, durante el tiempo del experimento de elución (véase figura 29). Se esterilizaron las muestras usadas usando un proceso de óxido de etileno. Se llevó a cabo trabajo de elución adicional para desarrollar un método de elución. Se suministraron los materiales usados por parte de Aldrich (polímeros) y LC Laboratories (Rapamicina). El perfil de elución se muestra en la Figura 30. Se analizó otro conjunto de endoprótesis vasculares. El conjunto incluyó 6 endoprótesis vasculares revestidas con fármaco y dos endoprótesis vasculares de placebo. Este conjunto de endoprótesis vasculares no mostró elución alguna; no obstante, la endoprótesis vascular de placebo se sometió a sinterización simultáneamente con la endoprótesis vascular revestida con fármaco. Tras el análisis, el placebo mostró cierta rapamicina. Se sometieron las endoprótesis vasculares a análisis de separación para determinar la presencia de cualquier fármaco pero simplemente no se produjo la elución. No se encontró fármaco alguno.

Ejemplo 33. Estabilidad mecánica de endoprótesis vasculares revestidas ilustrativas (Figura 31)

Inflado de Globo: se transfirieron endoprótesis vasculares a un catéter de dilatación de globo por medio de un elemento de transferencia "a través de cable". Se introdujo un estilete en el diámetro interior del catéter; se cogió la endoprótesis vascular por medio de una aguja estéril y se transfirió sobre el estilete. Se manipuló la endoprótesis vascular sobre el centro del globo - y se colocó el conjunto completo en el microscopio. Debido a la ausencia de equipo de fijación, se ajustó la endoprótesis vascular en posición mediante el uso de unas pinzas vasculares pequeñas colocadas sobre el globo para impedir que la endoprótesis vascular saliera despedida durante el inflado y la expansión del globo.

Inflado/(inflado lento)

Se infló el globo usando un insuflador con una aguja de presión atmosférica - y se expandió de la misma manera que si se inflara un globo / endoprótesis vascular durante una intervención. (expansión rápida) - y se observaron las endoprótesis vasculares tras completar el "procedimiento". Se llevó el globo hasta una atmósfera de una vez - y se examinó la interfaz de endoprótesis vascular / globo al microscopio en cada inflado. Se colocó la endoprótesis vascular con globo en un portaobjetos de microscopio limpio - para captar cualquier partícula. Durante el proceso de inflado - no se tuvo evidencia alguna de partículas / separación / formación de escama en ninguna de las endoprótesis vasculares. Se apreció la deformación y aplanamiento de los materiales sobre y alrededor del área abluminal debido al inflado del globo - y se apreció que estaban en aproximación con respecto a la riostra de la endoprótesis vascular. Se examinó de forma particular cualquier material que se cruzó o que saltó de riostra en riostra, con respecto al efecto de expansión sobre los materiales. En estos experimentos, los materiales de riostra cruzados se romperían - en lugar de estirarse durante la expansión - y nunca separarse del cuerpo principal.

Sobre Inflado

Se infló cada una de las endoprótesis vasculares hasta su tamaño de expansión nominal para examen - y posteriormente se expandió la endoprótesis vascular hasta la ruptura del globo - logrando en muchos casos un 75 % de aumento de tamaño. Se prestó especial atención a las partes interna y externa de los aspectos oblicuos de la riostra de la endoprótesis vascular que proporcionan la capacidad de expansión. Cuando el ángulo expandido nominal podría ser del orden de 20-25 grados de desviación, los inventores llevaron la endoprótesis vascular hasta un punto en el que estos ángulos fueron de 45 grados más. Ninguna de las hiper-expansiones provocó deformación o formación de escamas o separación del revestimiento.

Los materiales mostraron buenas propiedades de adhesión. Los materiales no exhibieron ninguna falta de adhesión incluso con expansión excesiva. En las áreas principales de deformación / flexión de la endoprótesis vascular durante el inflado del globo - no se apreció separación alguna. No hubo evidencia de partículas en los viales para el transporte. Aunque se apreció cierto grado de "interacción" riostra-a-riostra - fue principalmente como resultado de la contaminación ambiental - que se puede eliminar o reducir, por ejemplo, mediante el uso de un entorno limpio y campanas de flujo laminar y/o gases filtrados. Parece que la combinación de polímero y fármaco tiene excelentes

propiedades de estiramiento.

- 5 En resumen, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para revestir endoprótesis vasculares que eluyen fármaco. Se aplica(n) el(los) polímero(s) y fármaco(s) en un proceso carente de disolvente, de baja temperatura y controlado. En una realización, se aplican rapamicina, PBMA y PEVA para proporcionar un revestimiento consistente y de conformación a una carga de rapamicina objetivo, en una mezcla 1:1 de PBMA:PEVA, a un espesor de $\approx 10 \mu\text{M}$, que no contiene disolvente residual. Se deposita rapamicina en la morfología cristalina (+ 50 %). Se aplica la película de rapamicina/PEVA/PBMA usando el método a través del cual la endoprótesis vascular no queda expuesta a disolventes en estado líquido, en el que el contenido de fármaco y polímero es altamente controlable, y fácilmente adaptable para diferentes fármacos, diferentes polímeros
- 10 (reabsorbibles y permanentes), múltiples fármacos sobre una endoprótesis vascular individual, y proporciona un elevado grado de precisión endoprótesis vascular-a-endoprótesis vascular. La ausencia de exposición de la endoprótesis vascular a disolventes líquidos tradicionales durante la deposición permite el control del contenido de fármaco a profundidades de película variables.

REIVINDICACIONES

1.- Una endoprótesis vascular coronaria revestida que comprende:

un bastidor de endoprótesis vascular; y

un revestimiento de fármaco-polímero inmunosupresor de macrólido en el que al menos un 50 % del fármaco está en forma cristalina.

2.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 1, en la que el revestimiento de fármaco-polímero inmunosupresor de macrólido es un revestimiento de rapamicina-polímero en el que al menos un 50 % de dicha rapamicina está en forma cristalina.

3.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 2, en la que el bastidor de la endoprótesis vascular está pre-revestido con una capa de imprimación de Parileno C y el revestimiento de rapamicina-polímero comprende poli(metacrilato de butilo) (PBMA) y polietileno-co-acetato de vinilo (PEVA).

4.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 2, en la que el bastidor de la endoprótesis vascular está pre-revestido con una capa de imprimación de Parileno C y el revestimiento de rapamicina-polímero comprende uno o más de (co)polímero basado en estireno.

5.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 2, en la que el bastidor de la endoprótesis vascular está pre-revestido con una capa de imprimación de Parileno C y el revestimiento de rapamicina-polímero comprende uno o más de polímeros re-absorbibles.

6.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 2, en la que dicho revestimiento de rapamicina-polímero tiene un espesor sustancialmente uniforme y la rapamicina en el revestimiento está dispersada de manera sustancialmente uniforme dentro del revestimiento de rapamicina-polímero.

7.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 2, en la que dicha rapamicina es al menos un 75 % cristalina.

8.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 2, en la que dicha rapamicina es al menos un 90 % cristalina.

9.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 8, en la que cada polímero de dicha mezcla comprende una fase discreta.

10.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 9, en la que las fases discretas formadas por dichos polímeros de dicha mezcla son mayores de 10 nm.

11.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 9, en la que las fases discretas formadas por dichos polímeros de dicha mezcla son mayores de 50 nm.

12.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 2, en la que la rapamicina de dicha endoprótesis vascular tiene una estabilidad propia de al menos 3 meses.

13.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 2, en la que la rapamicina de dicha endoprótesis vascular tiene una estabilidad propia de al menos 6 meses.

14.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 2, en la que la rapamicina de dicha endoprótesis vascular tiene una estabilidad propia de al menos 12 meses.

15.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 2, en la que dicha endoprótesis vascular proporciona un perfil de elución en el que de un 10 % a un 50 % de la rapamicina se eluye en la semana 1 una vez que el material compuesto se implanta en el sujeto en condiciones fisiológicas, de un 25 % a un 75 % de la rapamicina se eluye en la semana 2 y de un 50 % a un 100 % de la rapamicina se eluye en la semana 4.

16.- La endoprótesis vascular coronaria revestida de la reivindicación 1, en la que el fármaco inmunosupresor de macrólido comprende uno o más de rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina (everolimus), 40-O-bencil-rapamicina, 40-O-(4'-hidroximetil)bencil-rapamicina, 40-O-[4'-(1,2-dihidroxi)etil]bencil-rapamicina, 40-O-alil-rapamicina, 40-O-[3'-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4(S)-il)prop-2'-en-1'-il]-rapamicina, (2'E,4'S)-40-O-(4',5'-dihidroxipent-2'-1'-il)-rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etoxycarbonilmetil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-(6-hidroxi)hexil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-[(3S)-2,2-dimetildioxolan-3-il]metil-rapamicina, 40-O-[(2S)-2,3-dihidroxiprop-1-il]-rapamicina, 40-O-(2-acetoxi)etil-rapamicina, 40-O-(2-nicotinoil)etil-rapamicina, 40-O-[2-(N-morfolino)acetoxi]etil-rapamicina, 40-O-(2-N-imidazolacetoxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-(N-metil-N'-piperazinil)acetoxi]etil-rapamicina, 39-O-desmetil-39,40-O-etilen-rapamicina, (26R)-26-dihidro-40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 28-O-metil-rapamicina, 40-O-(2-aminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-acetaminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-

nicotinamidoetil)-rapamicina, 40-O-(2-(N-metil-imidazo-2'-ilcarbetoxi)amido)etil)-rapamicina, 40-O-(2-etoxicarbonilaminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-tolilsulfonamidoetil)-rapamicina, 40-O-[2-(4',5'-dicarboetoxi-1',2',3'-triazol-1'-il)-etil]-rapamicina, 42-epi-(tetrazolil)rapamicina (tacrolimus) y 42-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]rapamicina (temsirolimus).

- 5 17.- Un método para revestir la endoprótesis vascular coronaria que comprende un bastidor de endoprótesis vascular, comprendiendo dicho revestimiento

al menos un polímero; y

- 10 al menos un agente farmacéutico, que comprende un fármaco inmunosupresor de macrólido, en una morfología terapéuticamente deseable;

comprendiendo dicho método las siguientes etapas:

- 15 a) descargar al menos un agente farmacéutico en forma de polvo seco a través de un primer orificio; descargar al menos un polímero en forma de polvo seco a través de un segundo orificio; depositar el polímero y las partículas de agente farmacéutico sobre dicha endoprótesis vascular coronaria, en el que el potencial eléctrico se mantiene entre la endoprótesis vascular coronaria y el polímero y las partículas de agente farmacéutico, formando de este modo dicho revestimiento; y a continuación

- 20 b) sinterizar dicho revestimiento en condiciones que no modifiquen sustancialmente la morfología de dicho agente farmacéutico, en el que la morfología terapéuticamente deseable de dicho agente farmacéutico es al menos un 50 % cristalina.

- 25 18.- El método de la reivindicación 17, que además comprende depositar una capa superior sobre dicho revestimiento.

19.- El método de la reivindicación 18, en el que dicho revestimiento superior es una película polimérica.

- 30 20.- El método de la reivindicación 17, en el que dicho primer y segundo orificios están provistos como un orificio individual.

- 21.- El método de la reivindicación 17, que además comprender descargar un tercer polvo seco que comprende un segundo agente farmacéutico en una morfología terapéuticamente deseable en forma de polvo seco y/o un agente biológico activo, de modo que se deposite un revestimiento que comprende al menos dos agentes farmacéuticos y/o agentes biológicos activos diferentes sobre dicha endoprótesis vascular coronaria.

- 35 22.- El método de la reivindicación 17, en el que la endoprótesis vascular coronaria está electrostáticamente cargada.

- 40 23.- El método de la reivindicación 17, en el que dicha sinterización comprende tratar dicha endoprótesis vascular coronaria revestida con un gas comprimido, líquido comprimido o fluido supercrítico que no sea un disolvente para el polímero ni para los agentes farmacéuticos.

- 45 24.- El método de la reivindicación 23, en el que dicho gas comprimido, líquido comprimido o fluido supercrítico comprende dióxido de carbono, isobutileno o una mezcla de los mismos.

- 25.- El método de la reivindicación 17, en el que al menos un polímero comprende dos o más polímeros, en el que el primer polímero se hincha en un medio acuoso y el segundo polímero no se hincha sustancialmente en un medio acuoso.

- 50 26.- El método de la reivindicación 25, en el que en el medio acuoso, dicho agente farmacéutico eluye a partir de dicho primer polímero, y sustancialmente no eluye a partir de dicho segundo polímero.

- 55 27.- El método de la reivindicación 17, en el que el fármaco inmunosupresor de macrólido comprende uno o más de rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)rapamicina (everolimus), 40-O-bencil-rapamicina, 40-O-(4'-hidroximetil)bencil-rapamicina, 40-O-[4'-(1,2-dihidroxietil)]bencil-rapamicina, 40-O-alil-rapamicina, 40-O-[3'-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4(S)-il)prop-2'-en-1'-il]-rapamicina, (2':E,4'S)-40-O-(4',5'-dihidroxipent-2'-1'-il)-rapamicina, 40-O-(2-hidroxi)etoxicarbonilmetil-rapamicina, 40-O-(3-hidroxi)propil-rapamicina, 40-O-(6-hidroxi)hexil-rapamicina, 40-O-[2-(2-hidroxi)etoxi]etil-rapamicina, 40-O-[(3S)-2,2-dimetildioxolan-3-il]metil-rapamicina, 40-O-[(2S)-2,3-dihidroxiprop-1-il]-rapamicina, 40-O-(2-acetoxi)etil-rapamicina, 40-O-(2-nicotinoiloxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-(N-morfolino)acetoxi]etil-rapamicina, 40-O-(2-N-imidazolacetoxi)etil-rapamicina, 40-O-[2-(N-metil-N'-piperazinil)acetoxi]etil-rapamicina, 39-O-desmetil-39,40-O,O-etilen-rapamicina, (26R)-26-dihidro-40-O-(2-hidroxi)etil-rapamicina, 28-O-metil-rapamicina, 40-O-(2-aminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-acetaminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-nicotinamidoetil)-rapamicina, 40-O-(2-N-metil-imidazo-2'-ilcarbetoxi)amido)etil)-rapamicina, 40-O-(2-etoxicarbonilaminoetil)-rapamicina, 40-O-(2-tolilsulfonamidoetil)-rapamicina, 40-O-[2-(4',5'-dicarboetoxi-1',2',3'-triazol-1'-il)-etil]-rapamicina, 42-epi-(tetrazolil)rapamicina (tacrolimus) y 42-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropanoato]rapamicina (temsirolimus).

Equipo de Proceso de Expansión Rápida de Disoluciones Supercríticas (RESS)

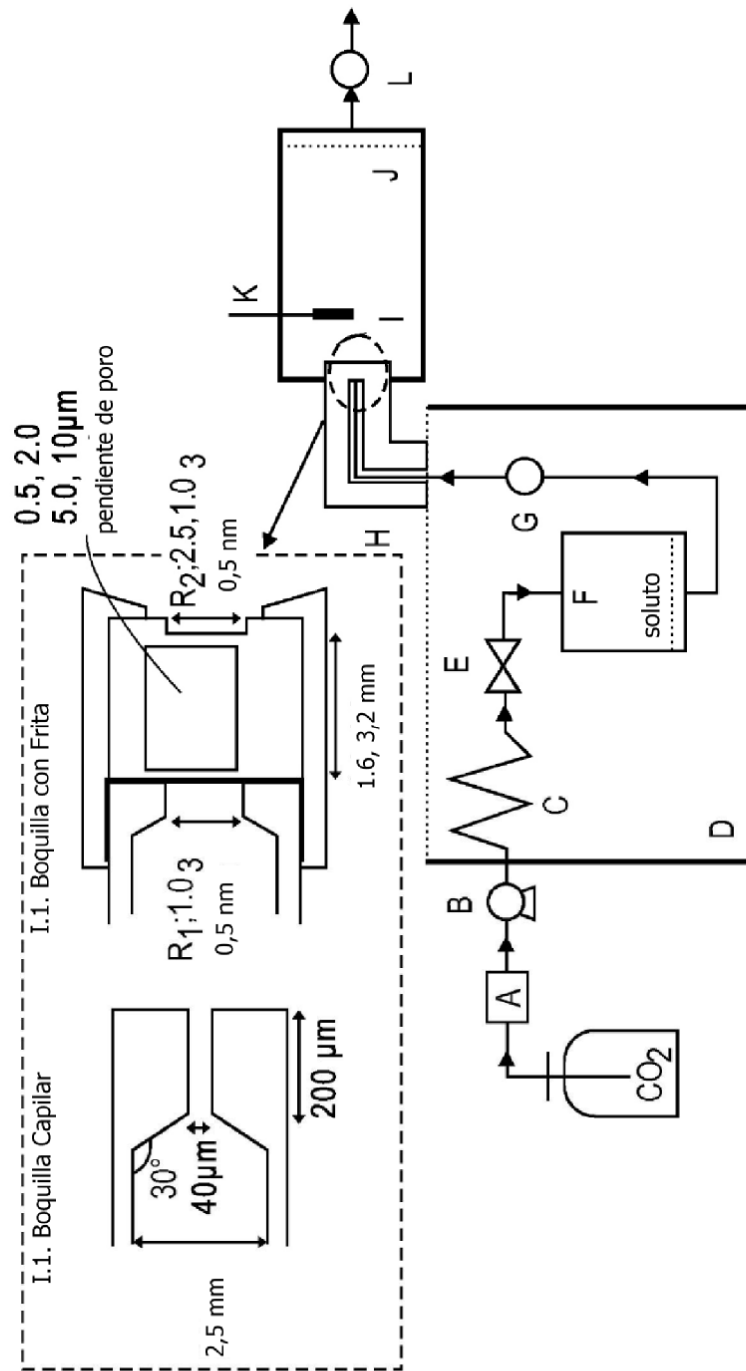


FIG 1

Equipo de Proceso de Dispersión Mejorada en Disolución de
Disoluciones Supercríticas (SEDS)

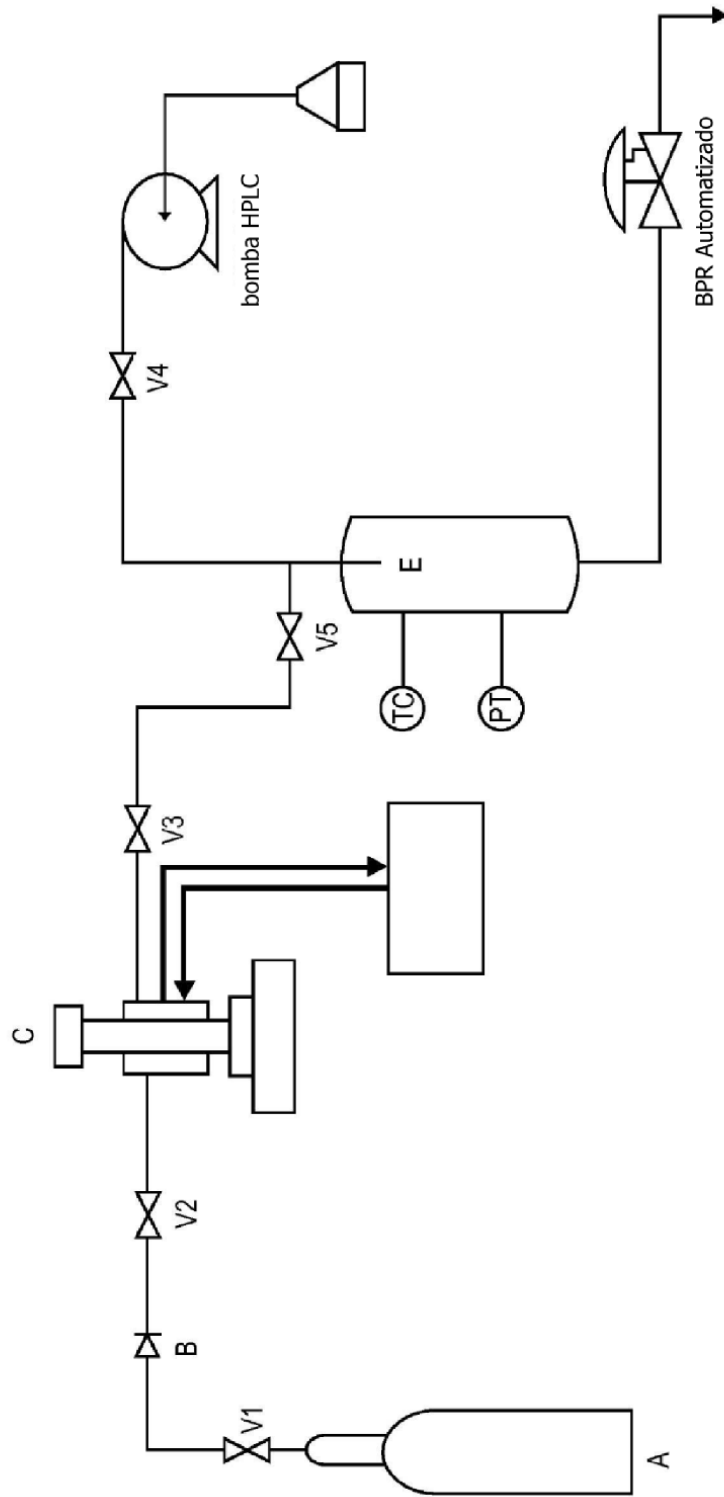


FIG 2

Diseño de Boquilla SEDS

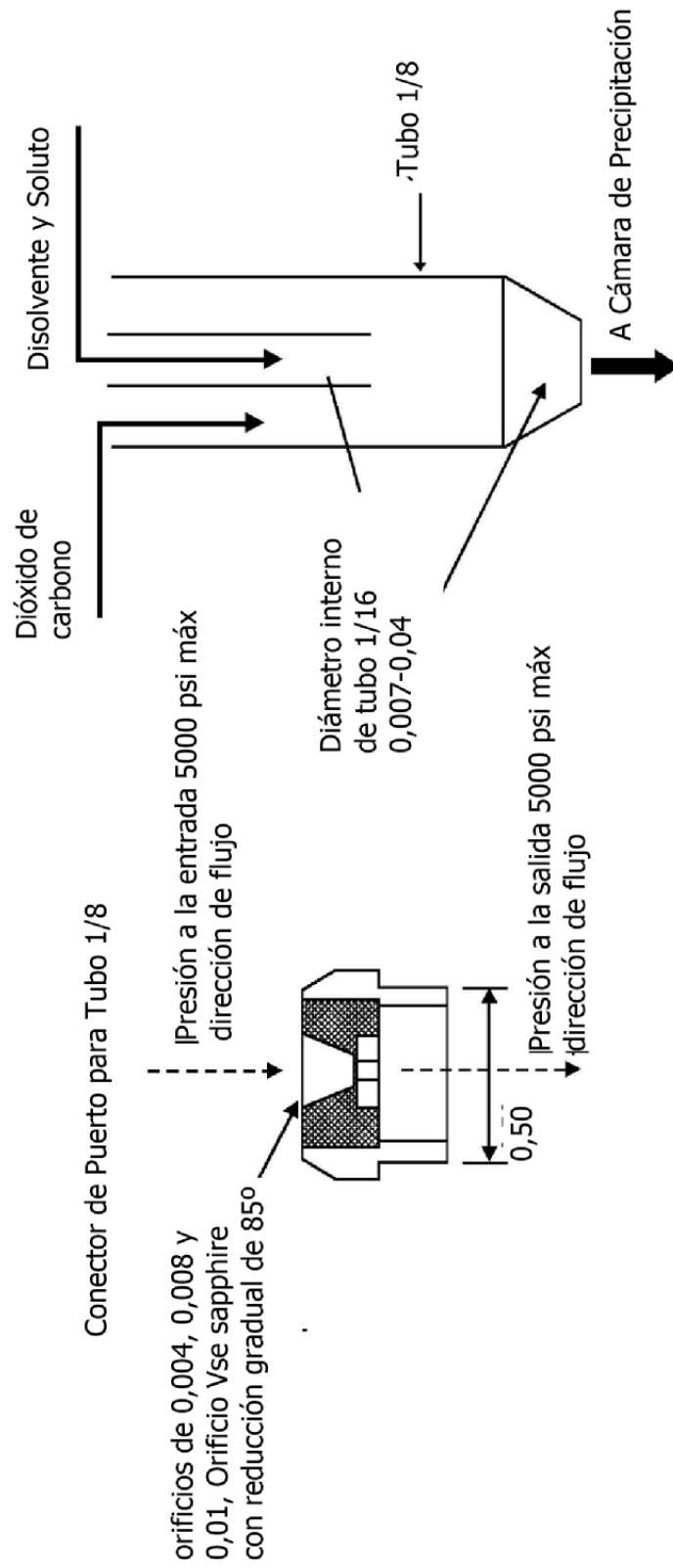


FIG 3

Espectro FTIR de cada componente y la mezcla de revestimiento por pulverización

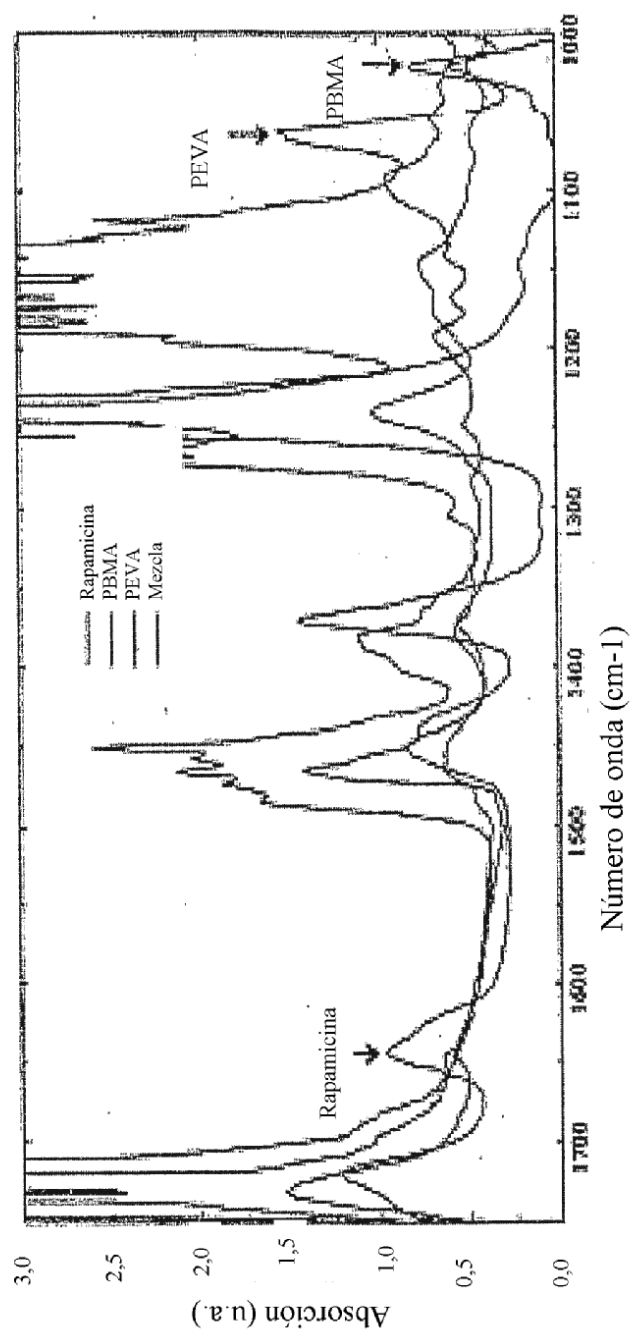
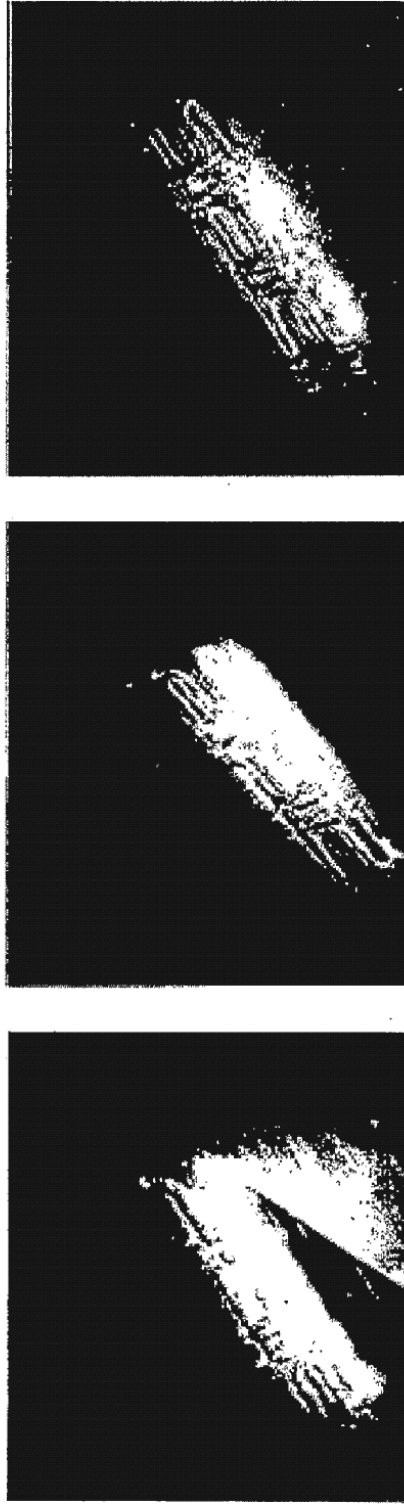


FIGURA 4

Endoprótesis Vasculares revestidas con
Rapamicina, PEVA y PBMA (aproximadamente 1:1:1)
Sin intento alguno de controlar la morfología



(a) antes de sinterización

(b) después de de sinterización

FIGURA 5

Espectro IR de trozos de oblea de Si revestidos con Rapamicina, PEVA y PBMA

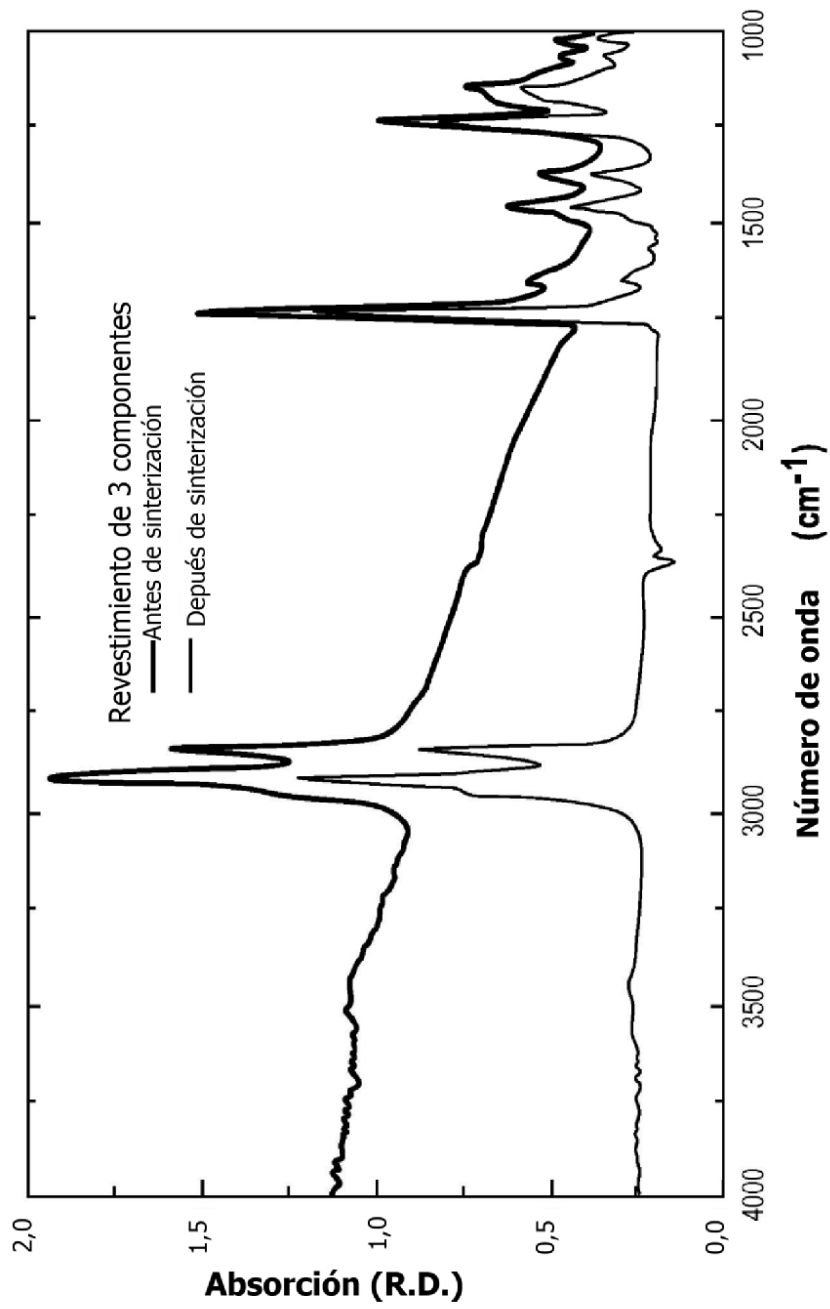


FIG 6

Rapamicina Cristalina Revestida por Pulverización

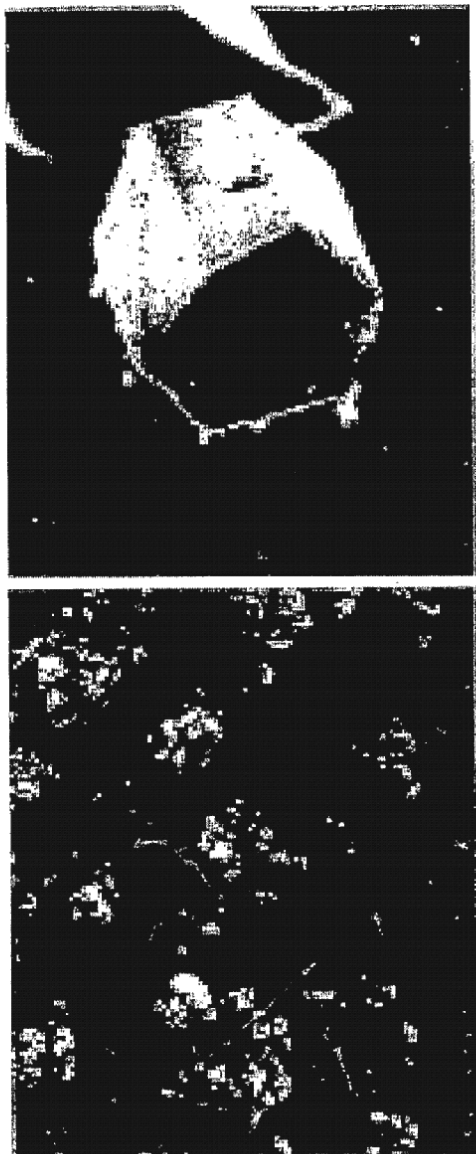


FIGURA 7

Espectros XRD de rapamicina en diversas morfologías

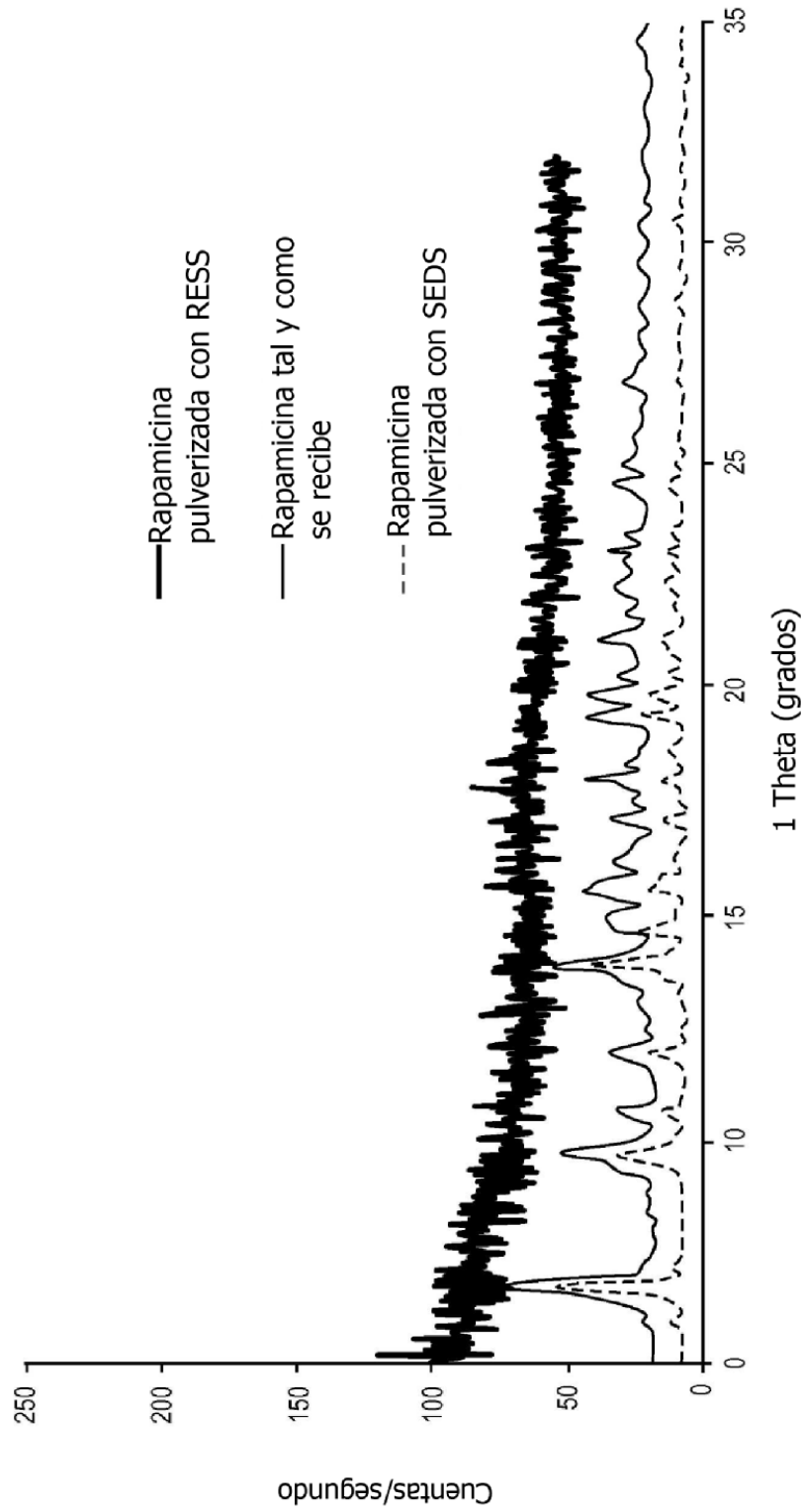


FIG 8

Comparación de Microscopio Óptico y Electrónico de un proceso de pulverización SEDS en diferentes condiciones de presión

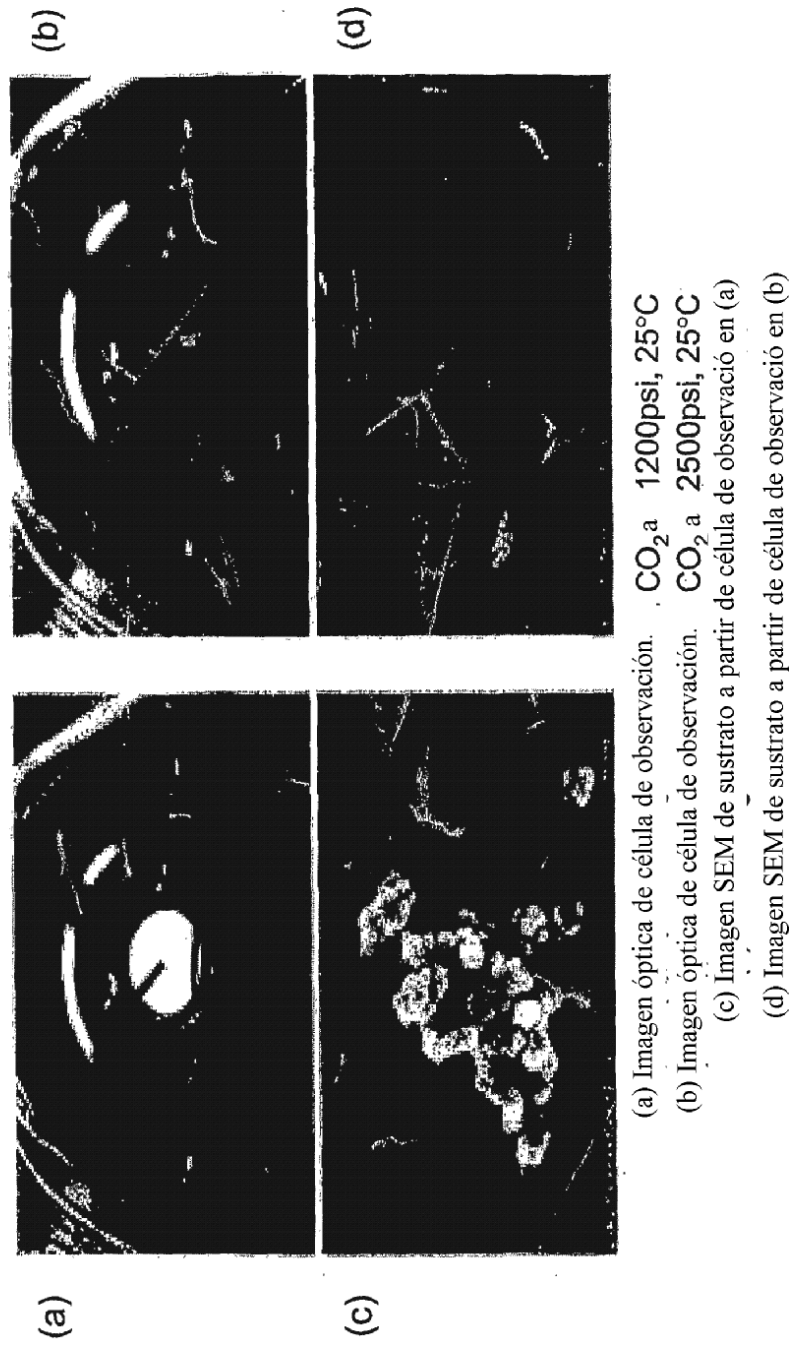


FIGURA 9

Aparato de Pulverización de Rapamicina Cristalina

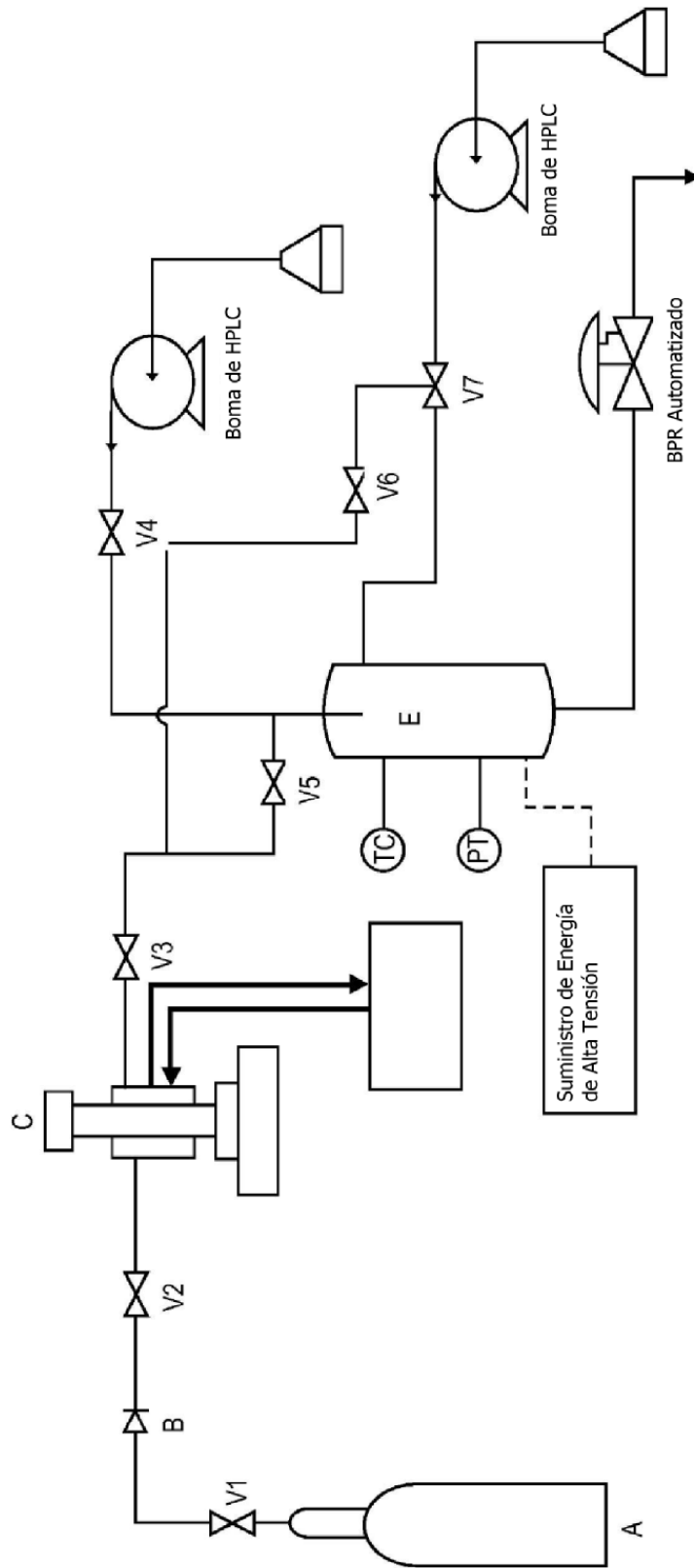


FIG 10

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

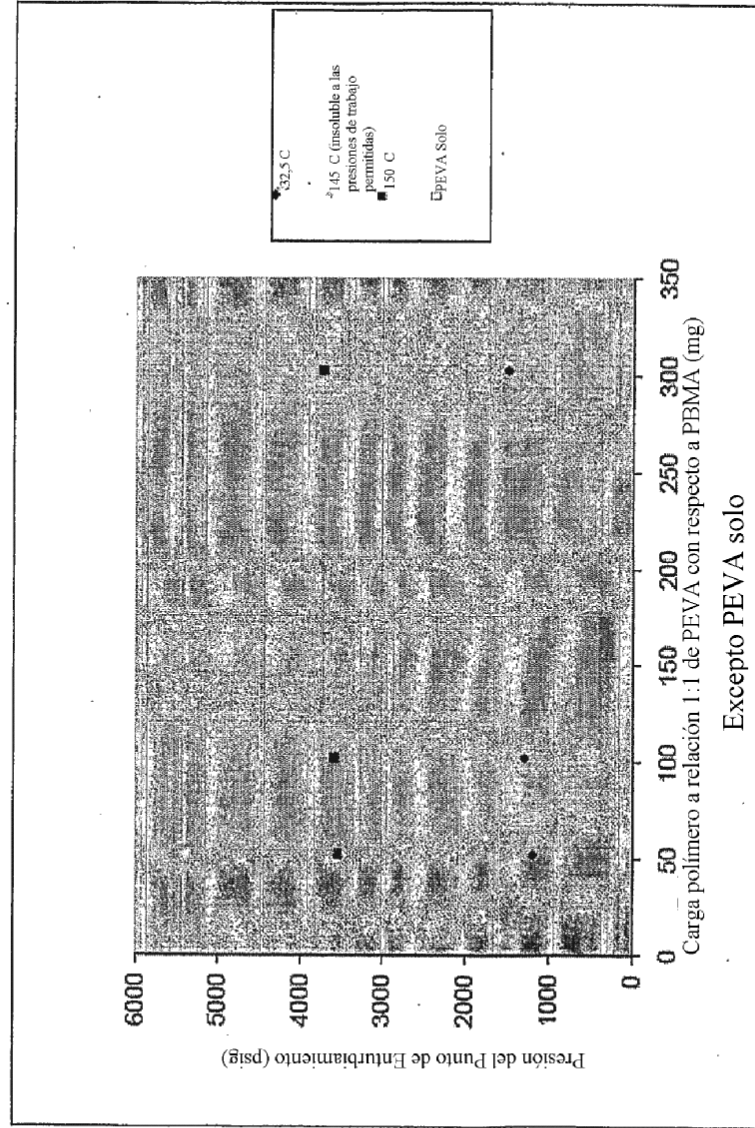


FIGURA 11

**Representación Esquemática del Revestimiento y
Aparato de Proceso de Sinterización**

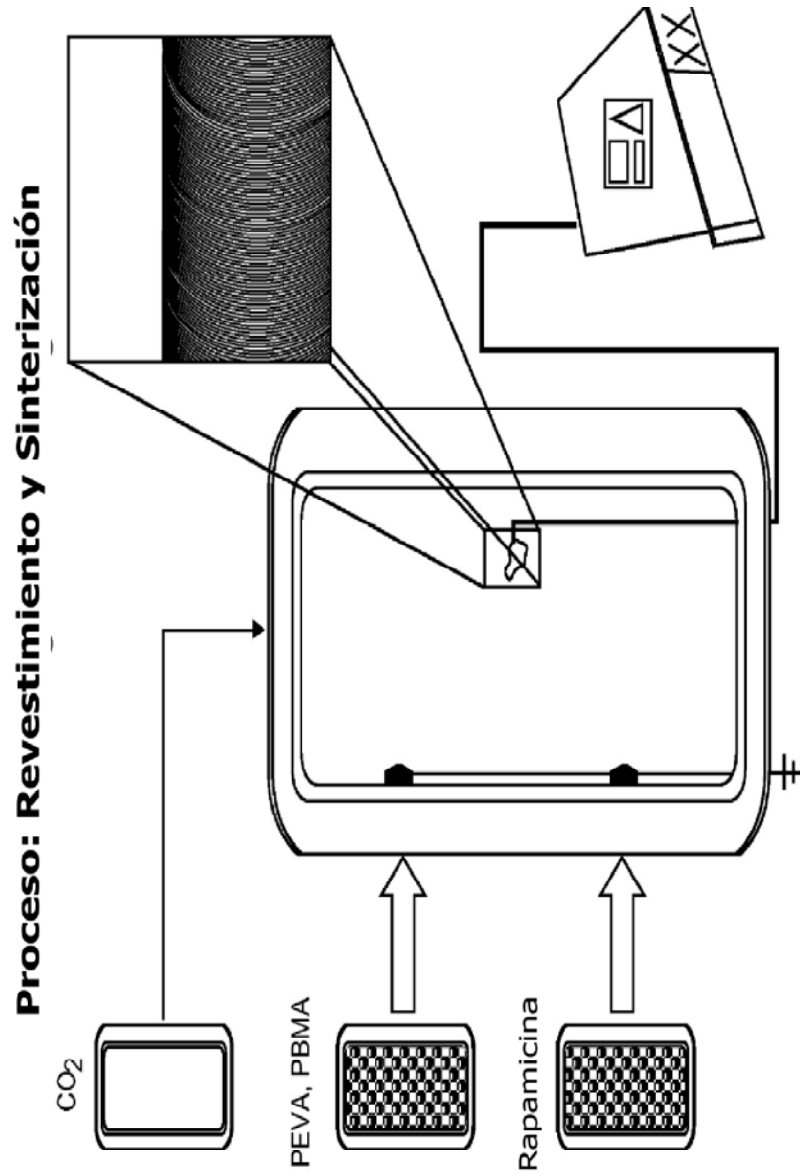
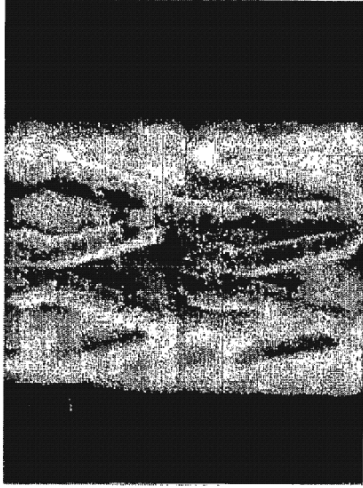


FIG 12

Endoprótesis vascular revestida con fármaco-polímero

(a) inmediatamente después de la deposición,



(b) tras el atemperado en un entorno de dióxido de carbono denso a 40 °C

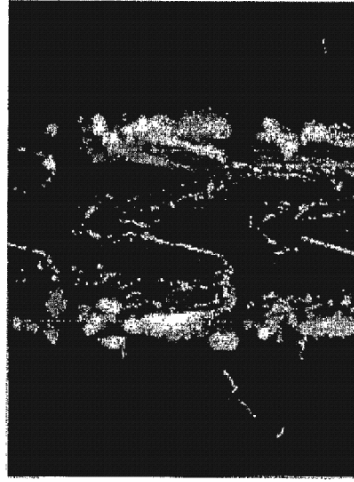
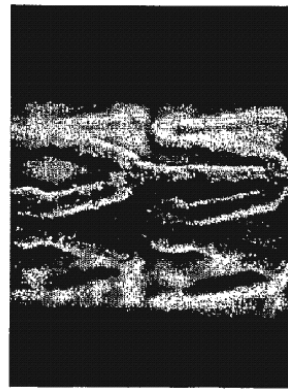


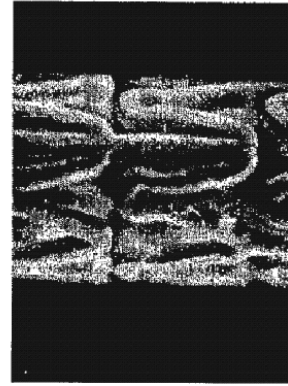
FIGURA 14

Microscopia Óptica de Endoprótesis Vasculares Revestidas con Rapamicina/PEVA/PBMA

(a) Polvo revestido antes de la sinterización



Superficie Exterior

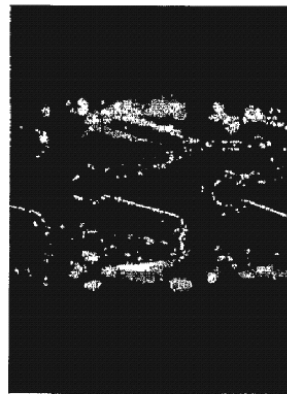


Superficie de Borde

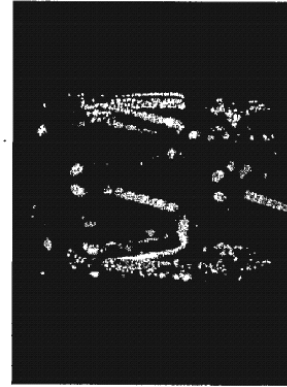


Superficie Interior

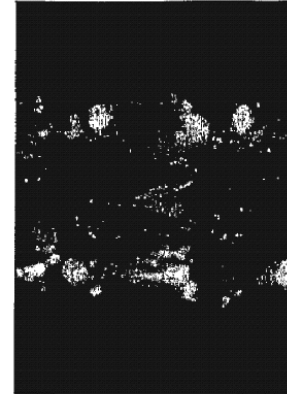
(b) Polvo revestido tras la sinterización



Superficie Exterior



Superficie de Borde



Superficie Interior

FIGURA 15

Microscopia Óptica de Endoprótesis Vasculares Revestidas con Rapamicina/PEVA/PBMA

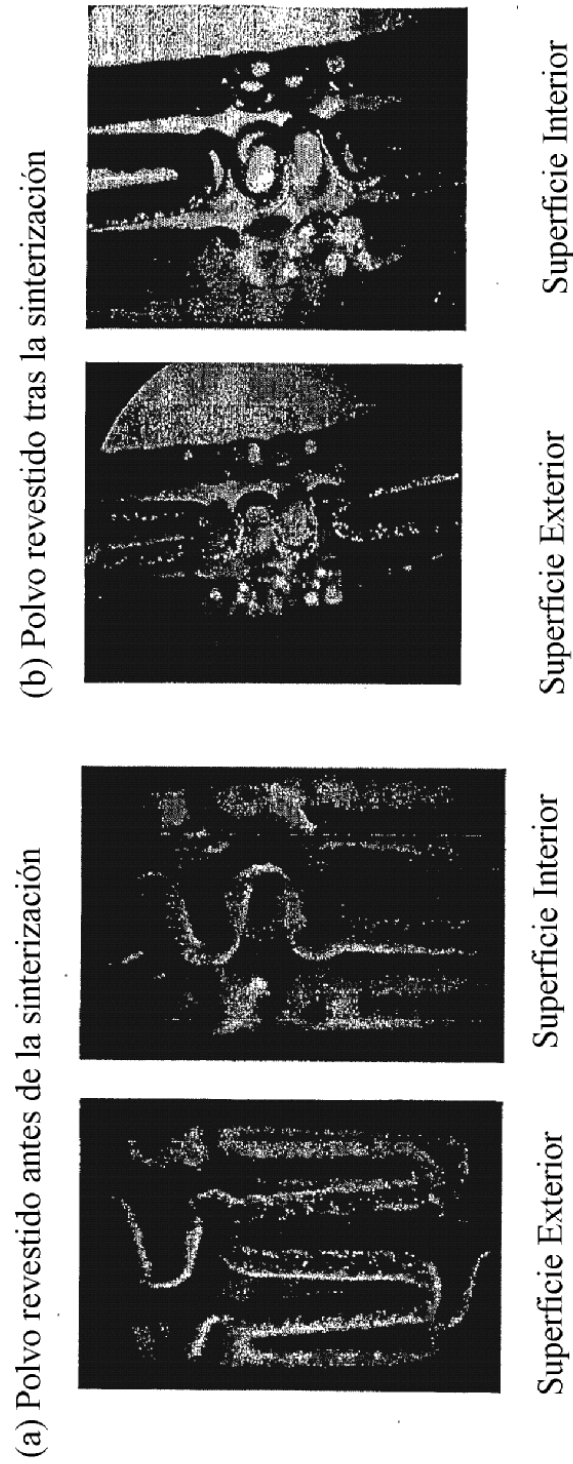


FIGURA 16

Microscopia Óptica de Endoprótesis Vasculares Revestidas con Rapamicina/PEVA/PBMA tras Sinterización a 100 aumentos

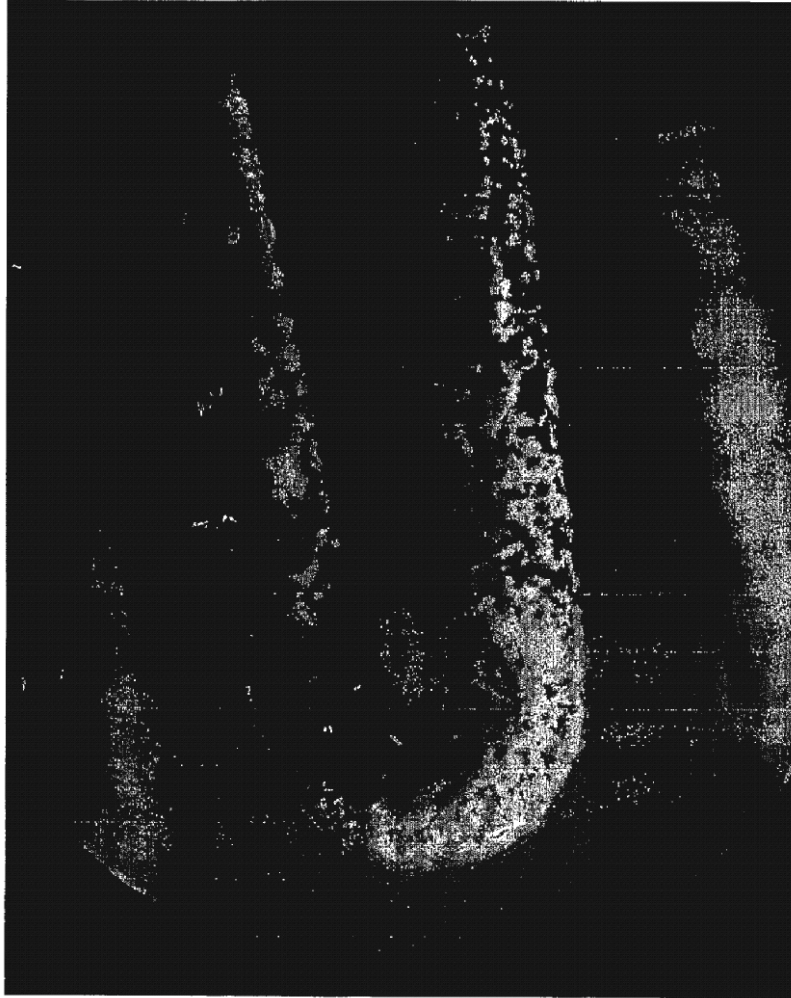
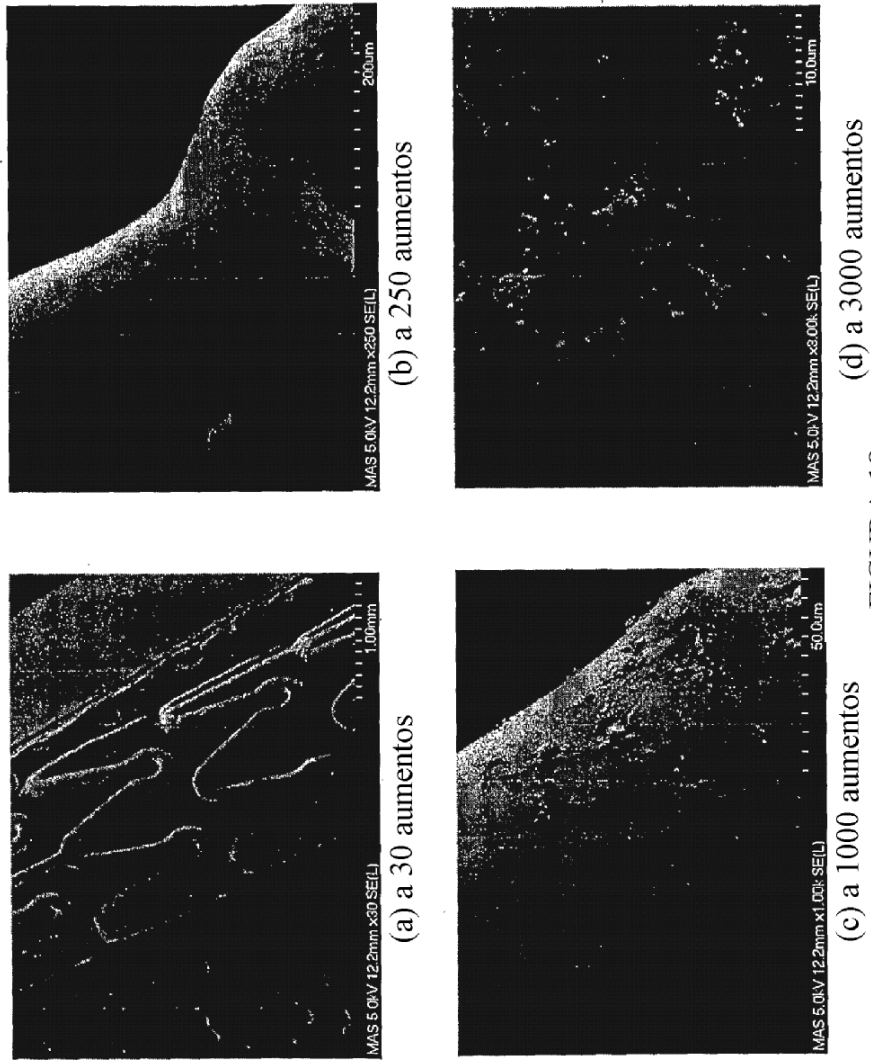
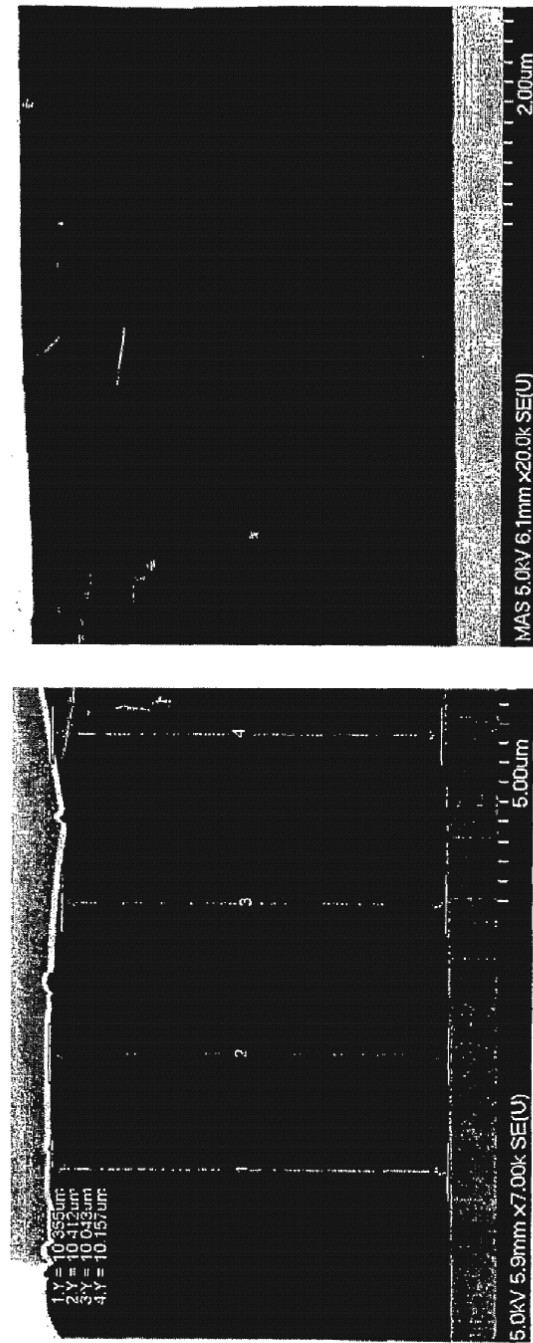


FIGURA 17

Microscopia Electrónica de Barrido de Endoprótesis Vasculares Revestidas con Rapamicina/PEVA/PBMA



Imágenes de Microscopia Electrónica de Barrido de Endoprótesis
Vasculares Revestidas con Rapamicina/PEVA/PBMA
(Cortes Transversales FIB)



(a) a 7000 aumentos (b) a 20000 aumentos

Cuatro espesores de corte transversal medidos:

(1) 10,355 μM ; (2) 10,412 μM ; (3) 10,043 μM ; (4) 10,157 μM

FIGURA 19

Análisis de Calorimetría de Barrido Diferencial de Endoprótesis Vasculares Revestidas con Rapamicina/PEVA/PBMA

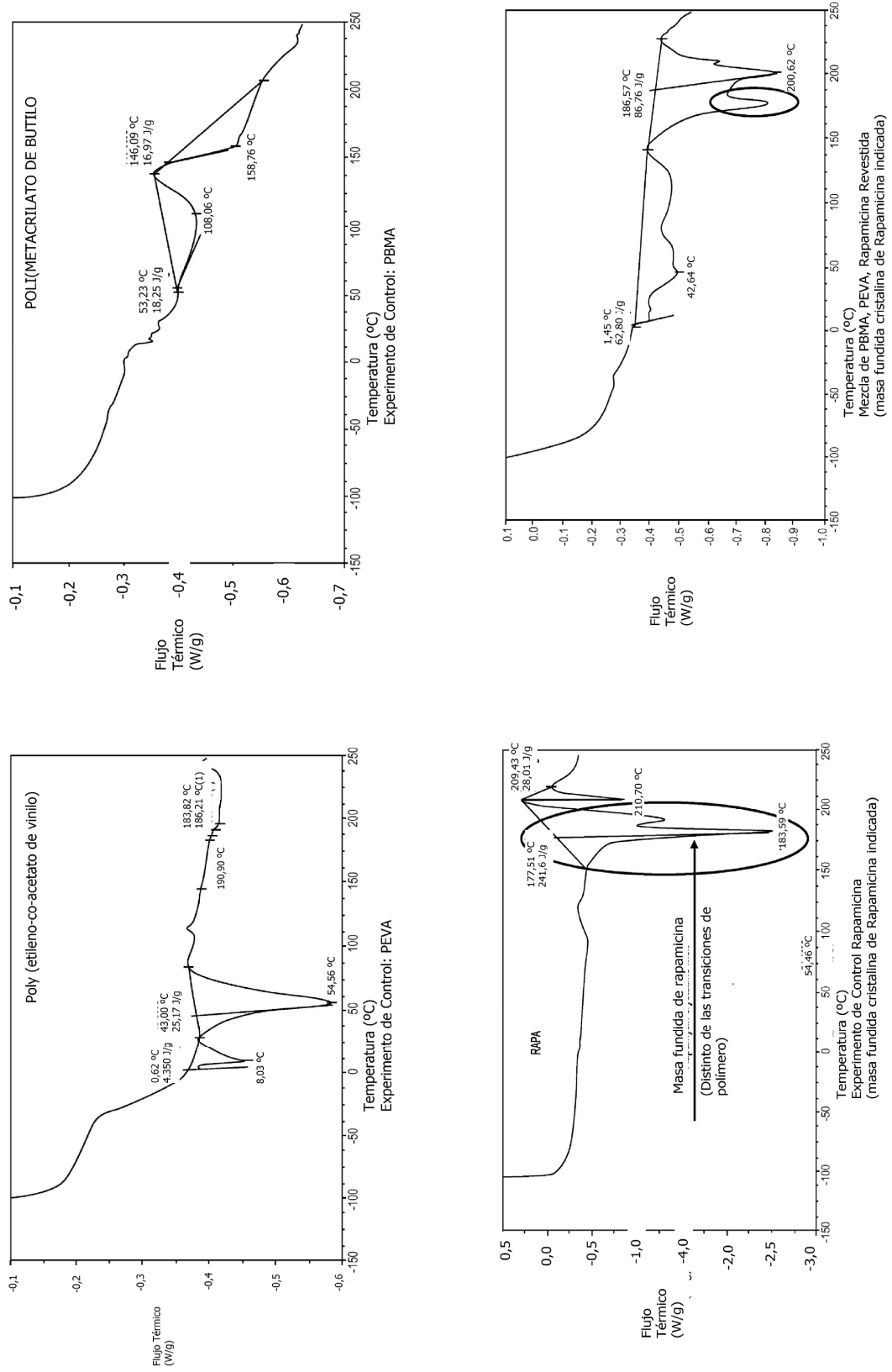


FIGURA 20

Análisis por Difracción de Rayos-X de Endoprótesis Vasculares Revestidas con Rapamicina/PEVA/PBMA

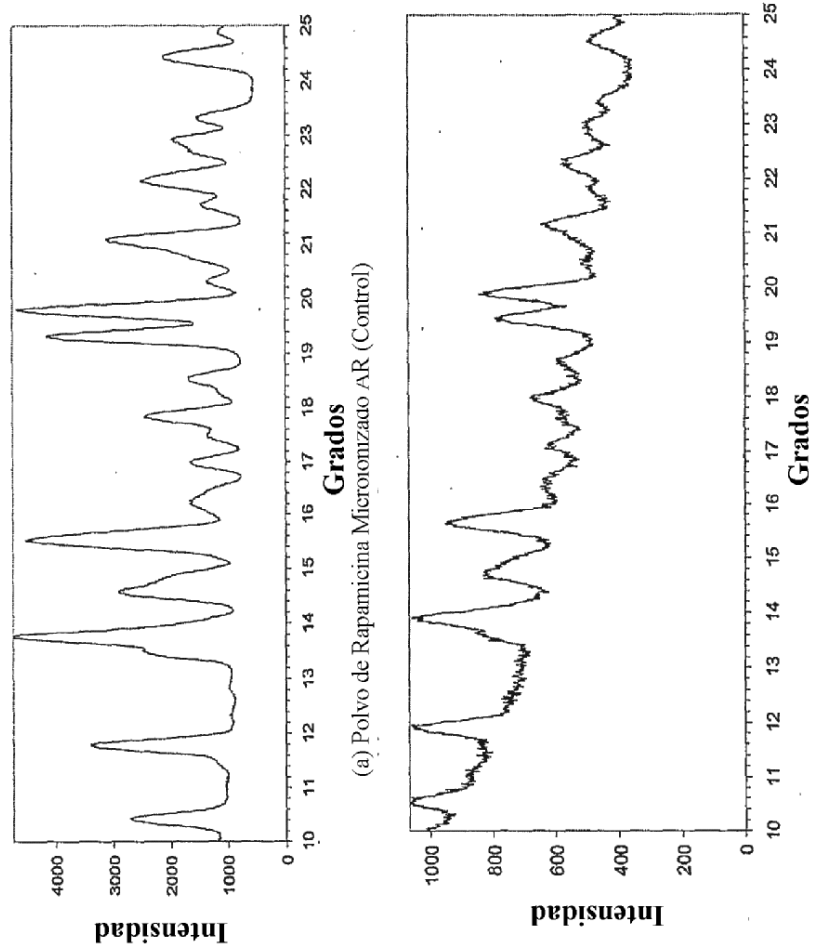
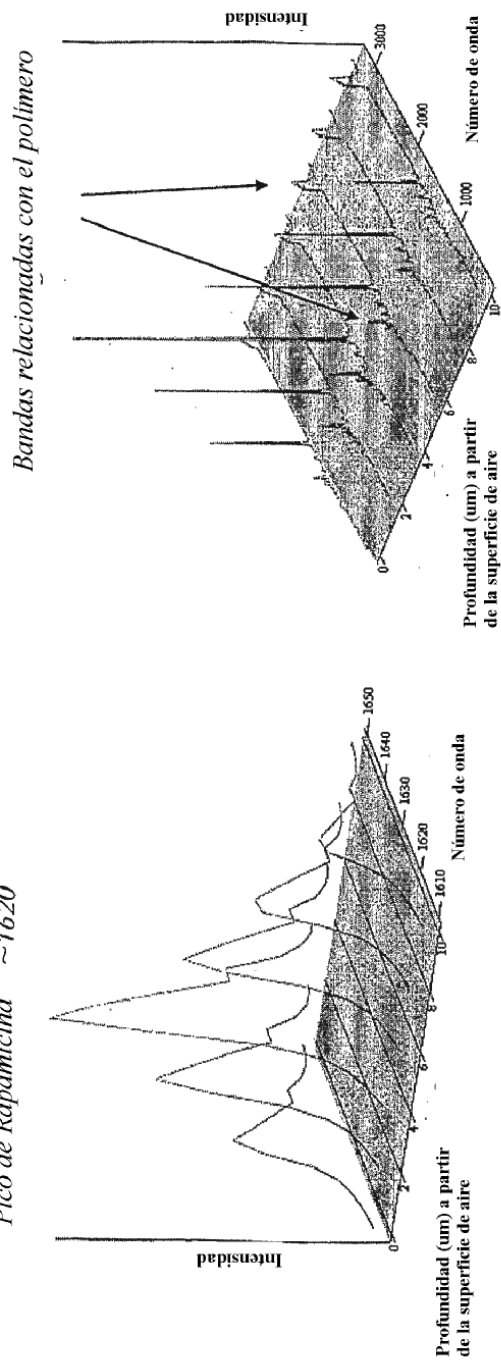


FIGURA 21

Análisis de Raman Confocal de Endoprótesis Vasculares Revestidas con Rapamicina/PEVA/PBMA (Perfil de Profundidad a partir de la Superficie del Revestimiento hasta la Endoprótesis Vascular Metálica)

Pico de Rapamicina ~1620



(a) Circunferencia Exterior de Perfil de Profundidad de Rapamicina

(b) Circunferencia Exterior de Perfil de Profundidad de Polímero

FIGURA 22

Espectro UV-Vis y FT-IR Rapamicina y PEVA/PBMA

Curvas de Calibración de Rapamicina y PEVA/PBMA

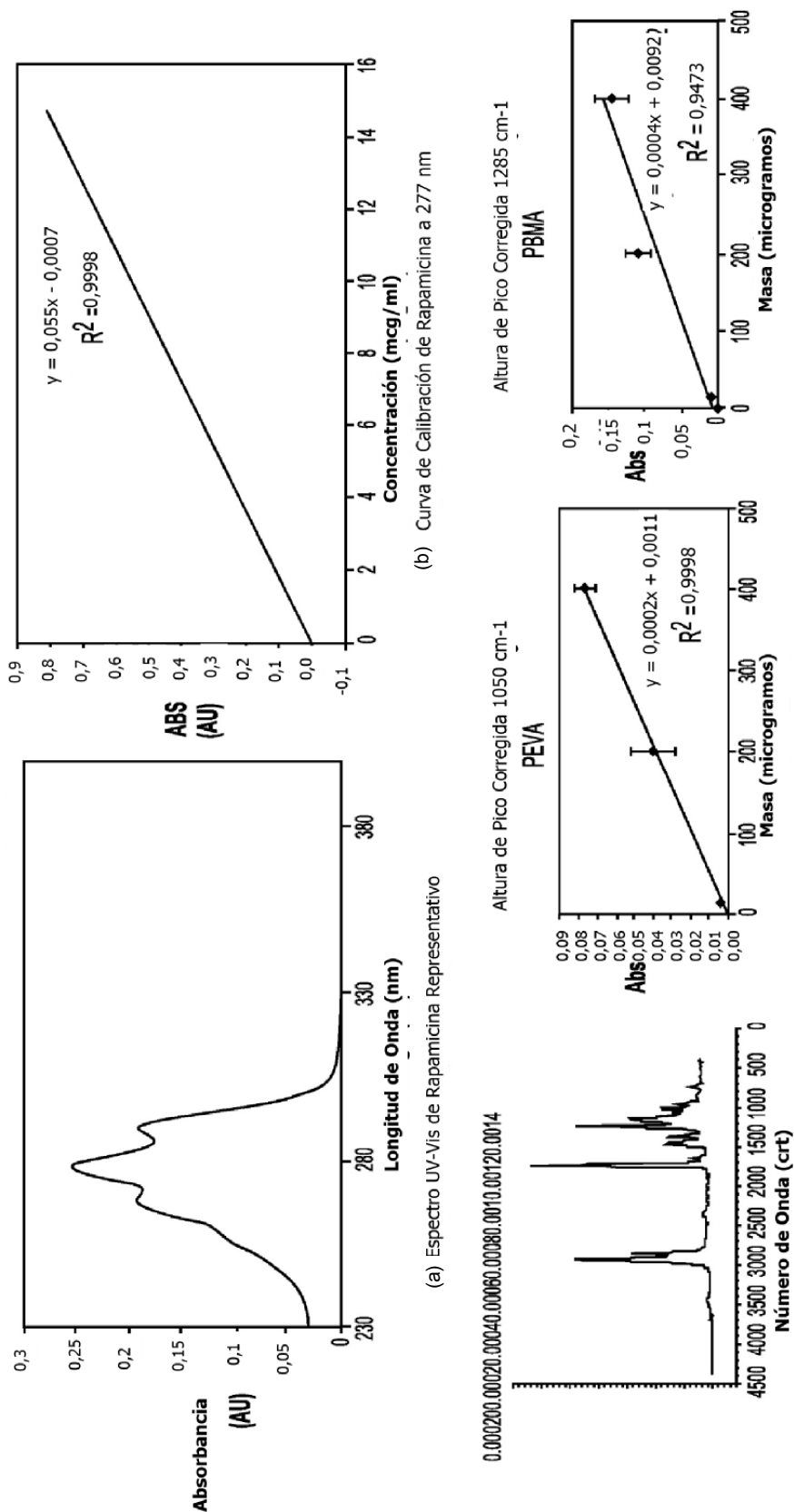


FIGURA 23

Cuantificación UV-Vis & FT-IR de Componentes de Revestimiento de Rapamicina, PEVA y PBMA
 concentraciones medias (3 endoprótesis vasculares cada uno); 4 células por 8 mm parileno revestido

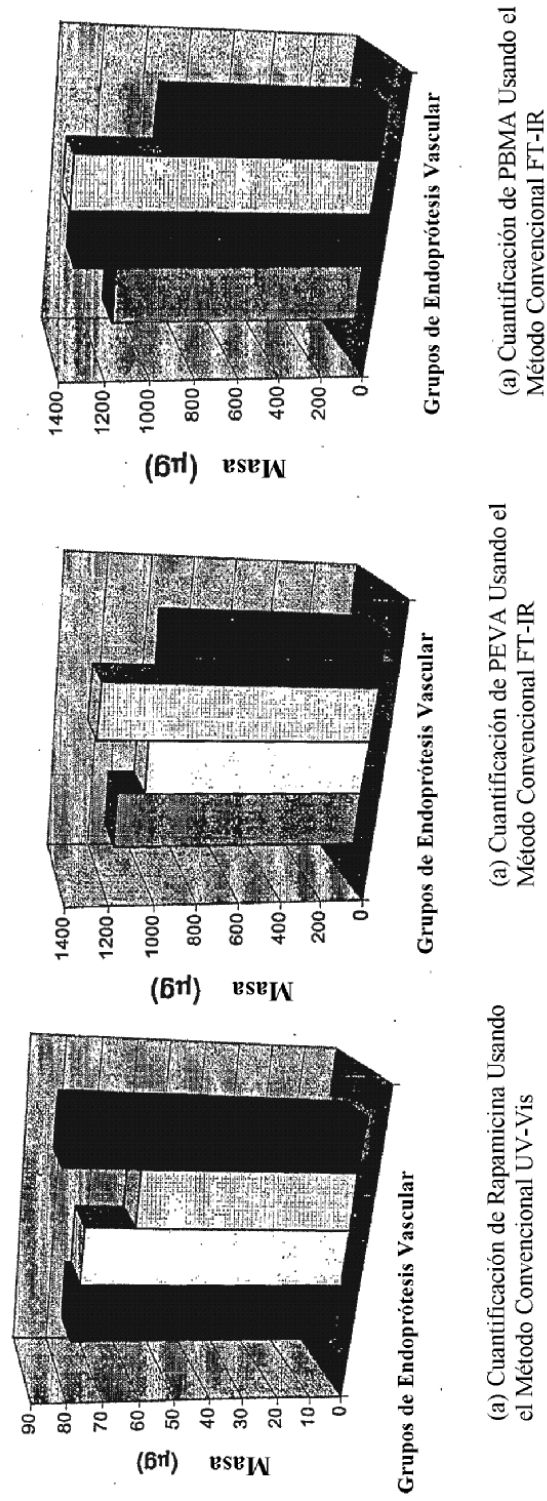
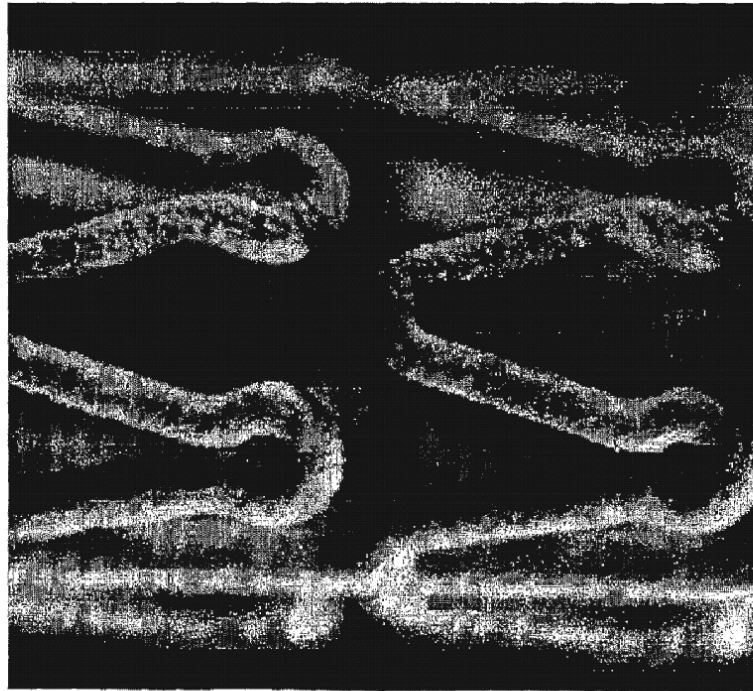
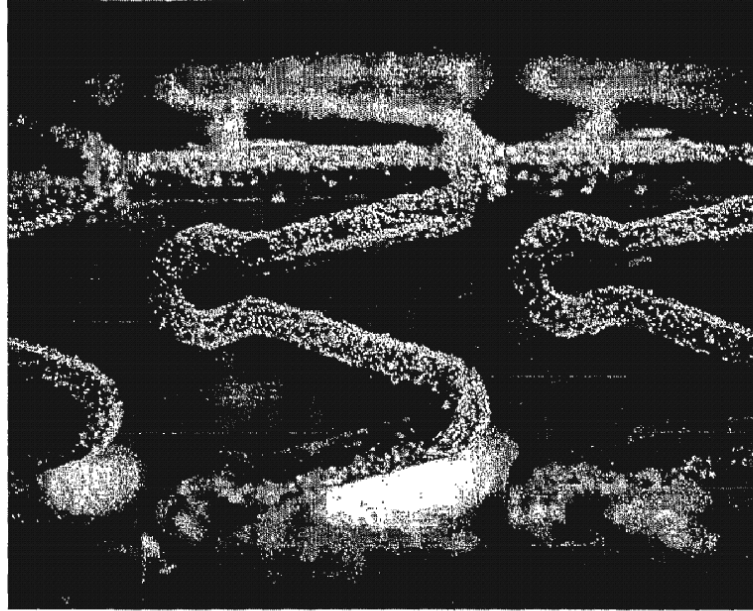


FIGURA 24

Microscopia Óptica que Muestra la Superficie Exterior de Endoprótesis
Vascular Guidant Tristar Revestida con Paclitaxel-polímero



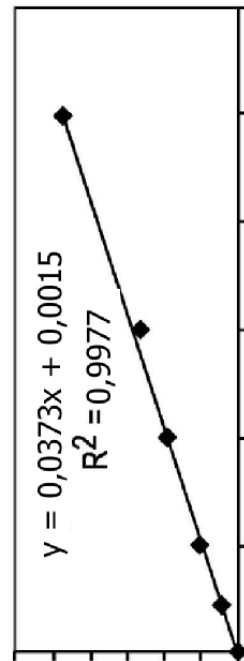
(a) antes de la sinterización



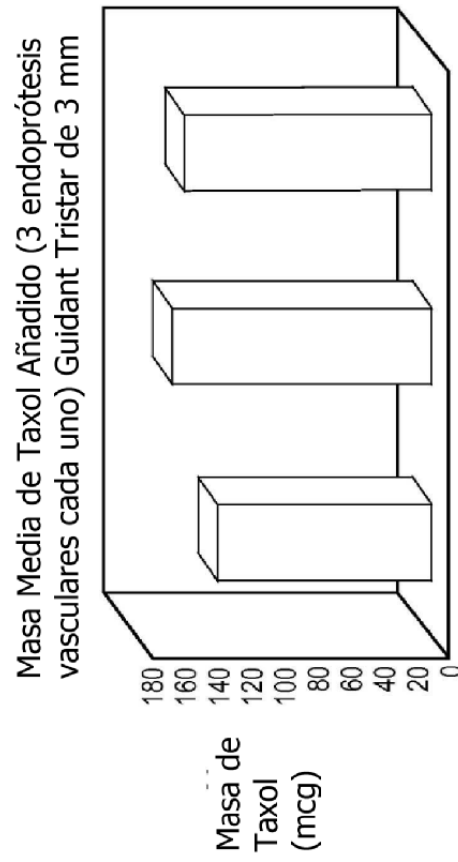
(a) después de la sinterización

FIGURA 25

Cuantificación de Paclitaxel Tras Revestimiento en una Endoprótesis Vascular
Guidant TrisTar de 3 mm con material compuesto Paclitaxel-polímero



Curva de calibración UV-Vis de Paclitaxel



Cuantificación de Paclitaxel usando el
Método Convencional UV-Vis

FIGURA 26

UV-Vis & Cuantificación FT-IR de Componentes de Revestimiento de Rapamicina, PEVA y PBMA; concentraciones medias (3 endoprótesis vasculares cada uno); 6 células por 8 mm de parileno revestido

Masa media de Rapamicina Añadida (3 Endoprótesis Vasculares cada una); 6 células por 8 mm de parileno revestido

ES 2 691 646 T3

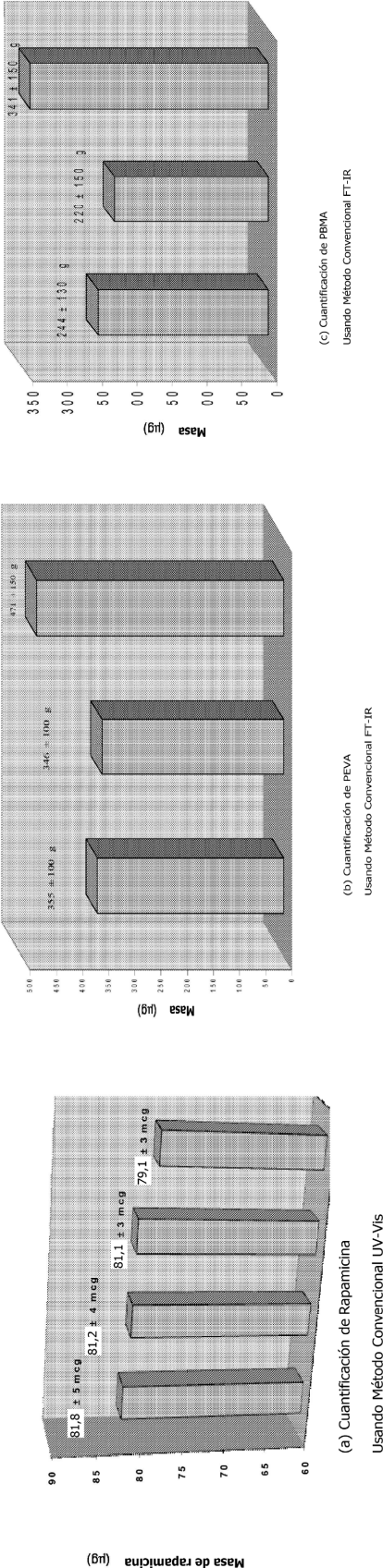


FIGURA 27

**Polímero Fármaco Polímero Revestido sobre Endoprótesis Vasculares y
Muestras para Ensayo
PEVA & PBMA Total con 15 mg de Descarga de Rapamicina
Sinterización de 4 horas**

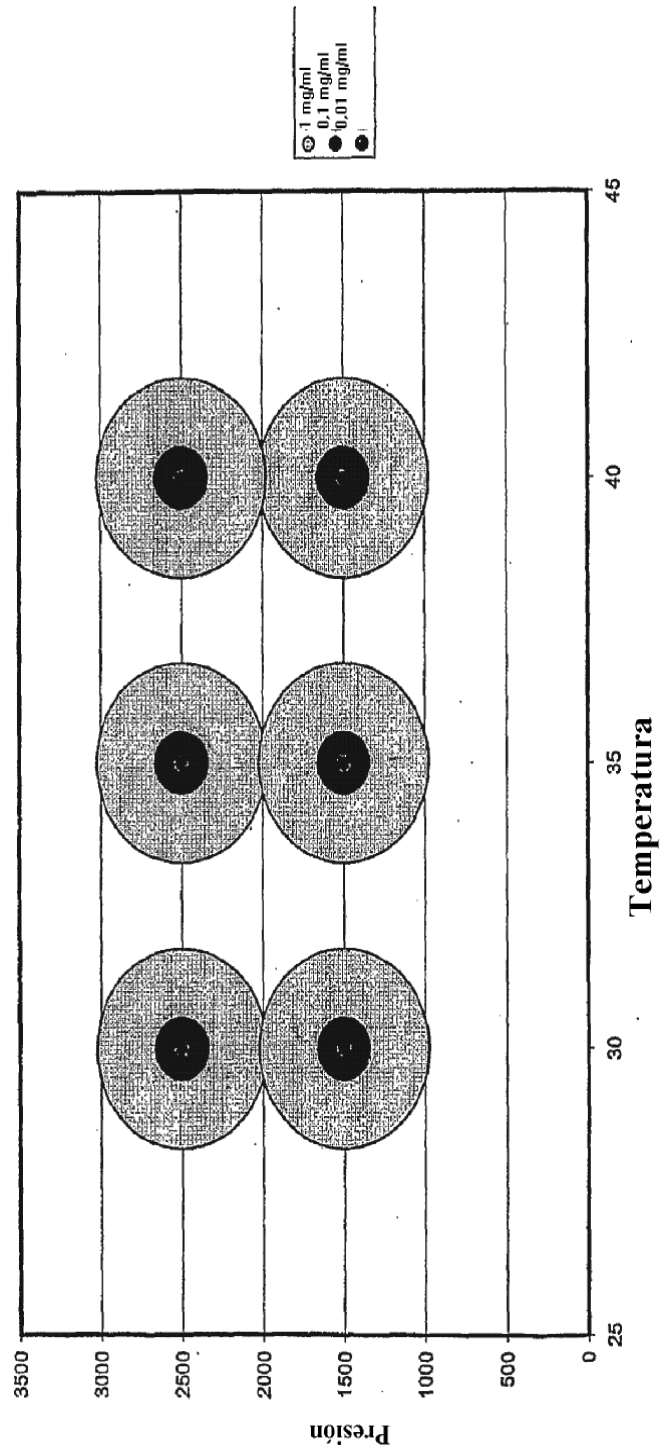


Figura 2. Resumen gráfico de las condiciones usadas para los experimentos de sinterización

FIGURA 28

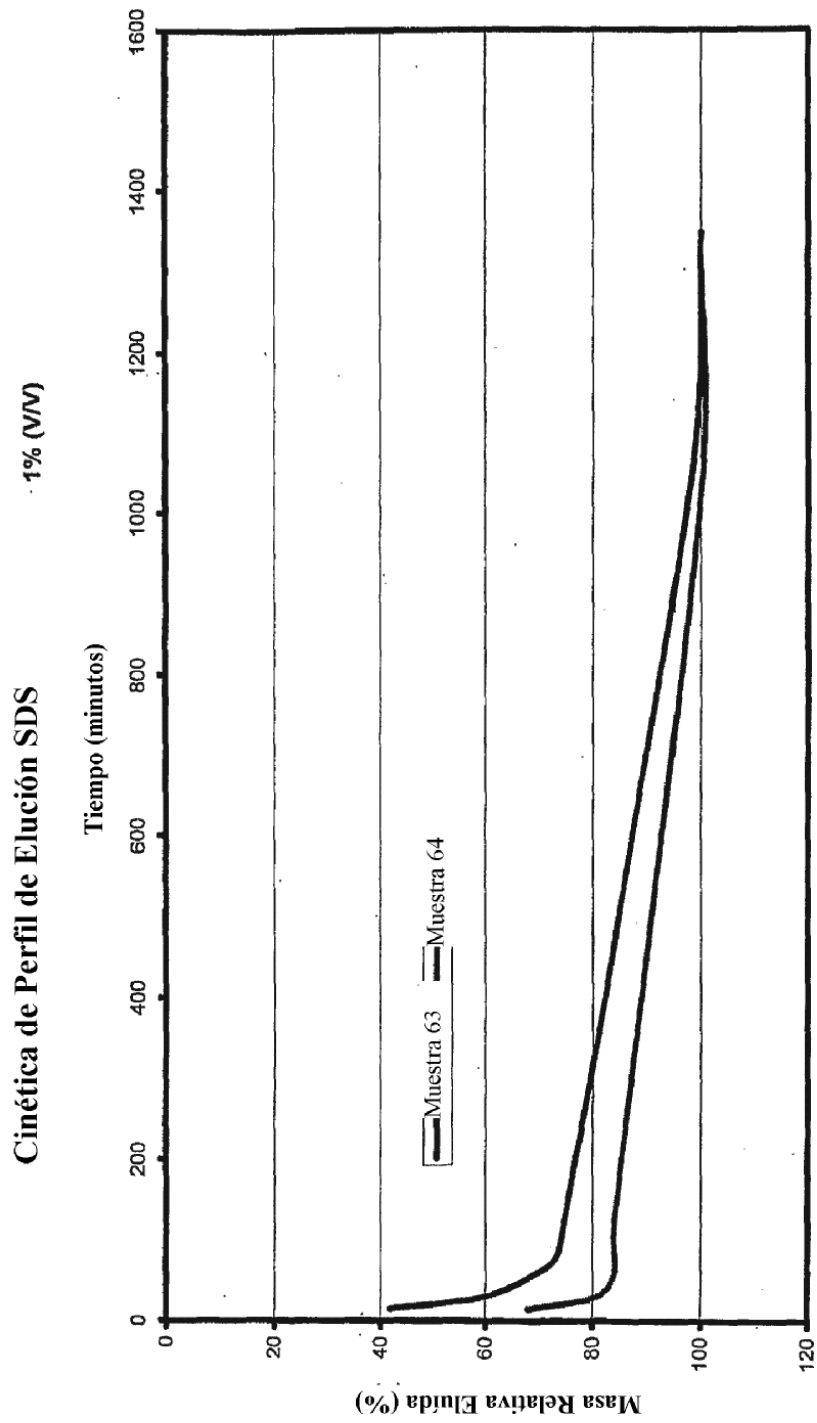


FIGURA 29

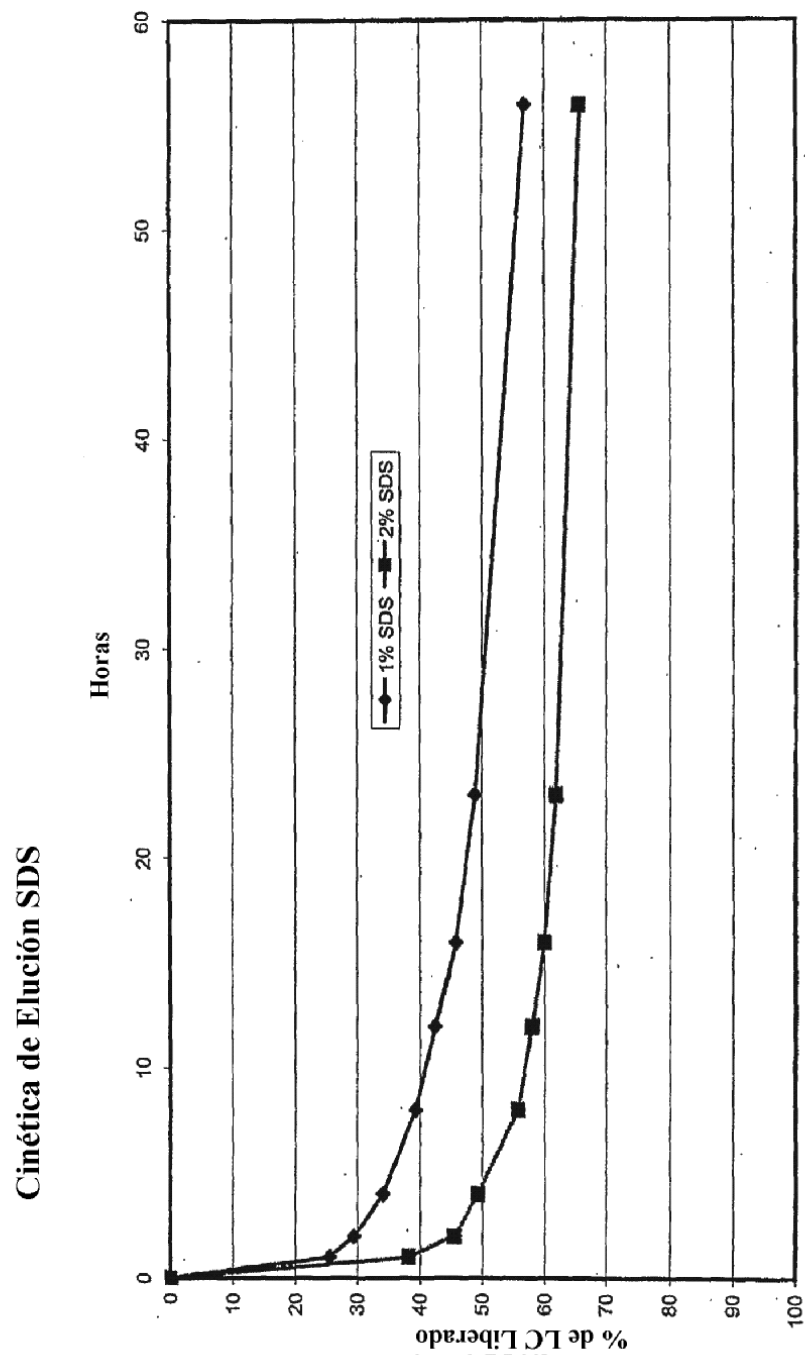
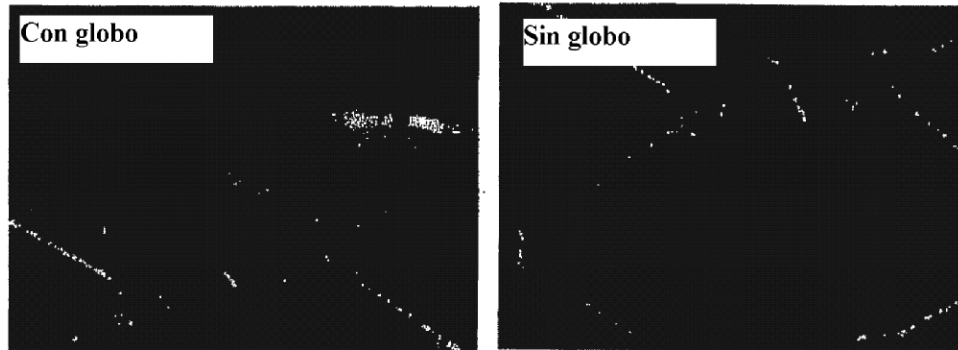


FIGURA 30



Endoprótesis Vasculares que exhiben revestimiento mecánicamente sonoro tras el inflado

FIGURA 31