

STENT

CAMPO TÉCNICO RELACIONADO

5

La presente divulgación se relaciona con implantes médicos biocompatibles y bioabsorbibles. Más específicamente, la presente divulgación está relacionada con stents usados para evitar el colapso de conductos orgánicos (como vías respiratorias y venas) y la dosificación de fármacos en estas.

10

DESCRIPCIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA

15 Los stent son dispositivos empleados para evitar el colapso de conductos orgánicos corporales tales como las venas o vías respiratorias. Estos stent pueden ser desarrollados en diferentes formas, tamaños y materiales que dan al dispositivo una funcionalidad adicional a la de evitar el colapso de una vía corporal. Los materiales que principalmente se utilizan en dichos dispositivos son los metales y polímeros ya sean biodegradables o no. La estructura de los stents pueden ser tubos de paredes sólidas o con forma de malla, además
20 pueden presentar bifurcaciones de acuerdo con la forma de la vena, conducto o vía donde se alojan.

Por ejemplo, los stents empleados en las vías respiratorias son desarrollados principalmente para evitar la muerte por asfixia ocasionada por el deterioro del árbol traqueobronquial a
25 causa de alguna enfermedad como el cáncer, mientras que los stent coronarios ayudan a corregir el estrechamiento de las arterias que impide que la sangre fluya dentro de las arterias coronarias del corazón o venas de otras regiones del cuerpo.

El estado de la técnica enseña stents como los divulgados en los documentos
30 US2014/0336747 y US2013/0261735.

El documento US20140336747 divulga un método y un implante para tratar el flujo sanguíneo insuficiente a un músculo cardíaco. El implante comprende un cuerpo alargado hueco hecho de un polímero biorreabsorbible y una esponja biorreabsorbible que contiene
35 un agente activo antitrombótico o anticoagulante y un agente activo de factor de crecimiento que promueve la angiogénesis y el crecimiento de nuevos capilares en el músculo cardíaco. El implante divulgado en este documento puede tener forma de malla cilíndrica, ser un único tubo o dos tubos coaxiales interno y externo que pueden prepararse por separado y ensamblarse. Por otra parte, el material biorreabsorbible puede ser un
40 polímero basado en polilactida (PLA), policaprolactona, ácido poli (glicólico) (PLGA),

polidioxanona, politrimetileno, entre otros. Además, la resistencia y la rigidez del material del implante se pueden aumentar mediante la incorporación de rellenos de refuerzo que pueden incluir celulosa microcristalina, biocristal, hidroxiapatita, fosfato de calcio, zinc, hierro, magnesio y óxido férrico.

5

Además, este documento divulga que la capa del tubo interno puede estar hecha de un polímero biorreabsorbible de alta resistencia dispuesto para proporcionar soporte mecánico. En donde la capa del tubo interno puede ser un metal bioerosionable a base de magnesio. El tubo externo puede estar hecho de polímeros biorreabsorbibles de módulo de Young inferior a los polímeros de la capa interna o una mezcla de los mismos con agentes activos para que se liberan controladamente para prevenir el cierre trombótico y promover la vascularización.

10

Por su parte, el documento US 2013/0261735 divulga un stent compuesto de una aleación con entre 30% p/p y 80% p/p de magnesio y un contenido de zinc o hierro de 10% p/p a 70% p/p. En algunas modalidades el stent comprende una estructura de soporte compuesta de una aleación de magnesio y partículas, y un recubrimiento de bioglass, polímero biodegradable y un fármaco. Dicho polímero biodegradable puede ser un poliéster alifático biodegradable, o puede incluir poli (L-lactida), poli (D-lactida), poli (D, L-lactida), (PLGA), policaprolactona, poli (carbonato de trimetileno), poli (hidroxialcanoato), poli (succinato de butileno), poli (adipato HTH), poli (adipato DTH), poli (adipato DTB), entre otros. El fármaco, por su parte, puede ser un agente antiproliferativo, un agente antiinflamatorio, agentes anticoagulantes, agentes antitrombóticos, agentes antimitóticos, agentes antibióticos, agentes antialérgicos o agentes antioxidantes.

20

25

Además, US 2013/0261735 también divulga un stent que incluye en su superficie una capa barrera de una sal de magnesio con una constante de producto de solubilidad de un orden de magnitud de entre 10^{-11} a 10^{-25} , dicha capa puede estar sobre todo o una parte del stent. Algunos ejemplos de dichas sales de magnesio incluyen hidróxido de magnesio ($Mg(OH)_2$), fosfato de magnesio y amonio ($MgNH_4PO_4$) o fosfato de magnesio.

30

Si bien los documentos citados enseñan stents, los stent disponibles actualmente son una solución incompleta para las obstrucciones malignas o benignas de las vías aéreas, estos presentan diferentes dificultades dependiendo si son stent metálicos expandibles con balón, metálicos autoexpandibles, metálicos autoexpandibles con recubrimientos y de silicona. Algunos de estos problemas incluyen la migración o movimientos del stent dentro del conducto orgánico, fractura del stent debido a propiedades mecánicas inadecuadas del material, formación de tejido de granulación en el conducto orgánico y la dificultad de retirar el stent cuando ya no se requiere, debido a que este se encarna en el tejido del conducto donde se aloja.

35

40

Específicamente, los stents metálicos expandibles con balón, stents metálicos autoexpandibles o stents metálicos autoexpandibles con recubrimiento con frecuencia son sólo temporalmente efectivos para la estenosis traqueobronquial, debido a que puede darse crecimiento de tumores intraluminales o a tejido de granulación entre los alambres del stent. Además, dichos stents metálicos se consideran permanentes debido a que su remoción es difícil y puede causar daño grave en el conducto orgánico. En casos de stents recubiertos, la mucosa puede degradar las membranas de poliuretano. Por otra parte, dichos stents pueden presentar desplazamiento por migración progresiva, y no es posible reposicionarlos.

Por otra parte, los stents de silicona presentan el inconveniente de requerir para su disposición broncoscopia rígida y dilatación previa del conducto orgánico, además son pobremente tolerados en la subglotis. Adicionalmente, dichos stents limitan el diámetro disponible en el conducto orgánico debido al espesor de sus paredes, provocando oclusión por secreciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA DIVULGACIÓN

La presente divulgación describe modalidades de un stent, particularmente un stent que comprende un material seleccionado entre un material biocompatible y/o bioabsorbible; y partículas seleccionadas entre partículas amorfas biocompatibles, partículas amorfas bioabsorbibles y combinaciones de las mismas.

En cualquiera de sus realizaciones, el material del stent puede ser ácido glicólico ($C_2H_4O_3$), ácido láctico ($C_3H_6O_3$), ácido láctico-co-glicólico (PLGA), ácido poliláctico-co-glicólico, policaprolactona (PLC), quitosano, o combinaciones de los anteriores. Por su parte, las partículas pueden ser fosfato amorfo de magnesio, fosfato amorfo de calcio y magnesio, hidroxiapatita, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio o combinaciones de las anteriores

También, en cualquiera de sus realizaciones, el stent puede incluir un recubrimiento de un material seleccionado entre un material biocompatible, un material bioabsorbible, y combinaciones de los mismos, nanocápsulas y un agente terapéutico encapsulado en las nanocápsulas.

El material de dicho recubrimiento puede ser cisplatino, colágeno, alcohol polivinílico (PVA), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) o combinaciones de las anteriores. Por su parte, las nanocápsulas pueden

fabricarse a partir de ácido glicólico, ácido láctico, ácido co-glicólico, ácido láctico-co-glicólico, ácido poliláctico-co-glicólico, policaprolactona, quitosano o combinaciones de las anteriores.

- 5 Por otro lado, el agente terapéutico encapsulado en las nanocápsulas puede seleccionarse del grupo que incluye agentes antiproliferativos, agentes antitrombóticos, agentes anticoagulantes, agentes antiinflamatorios, agentes antineoplásicos, agentes antiplaquetarios, agentes antifibrosis, antimitóticos agentes, agentes antibióticos, agentes antialérgicos, agentes antioxidantes, agentes quimioterapéuticos, agentes cistostáticos,
- 10 inhibidores de la migración celular, inmunosupresores, o combinaciones de los mismos.

El stent de la presente divulgación puede disponerse en un conducto orgánico para el tratamiento de enfermedades neoplásicas o infecciosas que afecten dichos conductos. Más específicamente el stent puede usarse para el tratamiento de enfermedades infecciosas del

15 sistema respiratorio, cáncer de pulmón, obstrucciones de la vía aérea causadas por patologías malignas o no malignas, entre otras enfermedades.

Además, el stent de la presente invención puede disponerse en un conducto del sistema circulatorio, tal como en una vena o una arteria para el tratamiento de enfermedades tales

20 como la arterioesclerosis, cáncer o cardiopatía coronaria.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- 25 La FIG. 1 es una vista en isométrico de una modalidad del stent de la presente divulgación.

La FIG. 2 es una gráfica de la rugosidad de las partículas posibles utilizadas como reforzantes del stent de la presente divulgación.

- 30 La FIG. 3 es una vista en isométrico con detalles, de una modalidad del stent de la presente divulgación que tiene un recubrimiento exterior.

La FIG.4 son vistas de diferentes estructuras nanocapsulares de una modalidad del stent de la presente divulgación. En la FIG.4A se ilustra una modalidad de una nanocápsula donde

35 la membrana polimérica contiene el agente terapéutico en un núcleo líquido como una dispersión molecular. En la FIG.4B se ilustra una modalidad de una nanocápsula donde la membrana polimérica rodea una matriz polimérica sólida que contiene el agente terapéutico. Asimismo, la FIG.4C ilustra una modalidad de una nanocápsula que alberga el agente terapéutico tanto en su superficie como en la membrana polimérica.

40

La FIG.5 es una imagen de unas fibras usadas para el recubrimiento de una modalidad del stent de la presente divulgación, captada por un microscopio electrónico de barrido (Scanning Electron Microscope, SEM) a 5000 aumentos. Dichas fibras fueron fabricadas a partir de una solución al 13%p/v de PVA, donde se embebieron nanocápsulas de PLGA cargadas con paclitaxel como agente terapéutico.

La FIG. 6 es una imagen SEM a 5000 aumentos de las fibras hechas a partir de una solución al 13%p/v de PVA con nanocápsulas de PLGA cargadas con paclitaxel y entrecruzadas con una solución de glutaraldehído al 25% de una modalidad del stent de la presente divulgación.

La FIG. 7 ilustra una realización del stent de la presente divulgación dispuesto en la bifurcación de una vía respiratoria.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

Stent

En la presente divulgación se describe un stent (1) que comprende un material con partículas. Particularmente, el stent (1) comprende un material (10) seleccionado entre un material biocompatible, un material bioabsorbible, o mezclas de los mismos; y partículas (11) seleccionadas entre partícula amorfas biocompatibles, partículas amorfas bioabsorbibles o mezclas de las mismas.

Uno de los propósitos del stent es evitar que un conducto orgánico (tal como una vena, una vía respiratoria o una arteria) colapse. El diámetro del stent con o sin recubrimiento tiene dimensiones que le permiten adaptarse a los diámetros y longitudes aproximadas del conducto orgánico en donde se ubicado, por ejemplo, si el stent está instalado en conductos respiratorios este tendrá el diámetro y longitud de las ramificaciones del árbol traqueobronquial del ser humano.

De tal manera que el stent puede tener, por ejemplo, un diámetro desde 0,4mm a 0,6mm, desde 0,6mm a 13mm, o entre 13mm y 25mm. Igualmente, el stent puede tener una longitud de 0,05cm a 0,17cm, desde 0,17cm a 5cm, o entre 5cm y 15cm. Además, su forma puede ser cilíndrica como se observa en la FIG.1 y FIG.3 o ramificada como se ilustra en la FIG.7. Sin embargo, las dimensiones del stent dependerán del tamaño y forma del conducto donde se disponga el stent.

Uno de los objetivos de incluir partículas (11) en el stent (1) de la presente divulgación es

mejorar sus propiedades mecánicas. Al incluir partículas (11) amorfas en el material (10) del stent (1), tanto el módulo de Young promedio como la dureza del material pueden aumentar más del 50% y 100% respectivamente, en relación al material sin partículas. Lo anterior evidencia que se aumenta la resistencia mecánica del stent (1), impidiendo el colapso del conducto donde se encuentre el stent (1). Particularmente, las enfermedades inflamatorias y proliferativas de las vías respiratorias causan dicho colapso, que puede evitarse con el uso del stent (1) de la presente divulgación.

Adicionalmente, incluir partículas (11) amorfas en el material (10) del stent (1) permite que las propiedades mecánicas de dicho stent (1) se mantengan por un periodo de tiempo de 3 a 36 meses. En una realización de la divulgación, la morfología amorfa de las partículas (11) aumenta la bioabsorbilidad del stent (1), de tal manera que este sea asimilado por el tejido biológico en un tiempo entre 6 y 18 meses, lo cual es ventajoso para determinadas aplicaciones donde se demandan periodos intermedios de permanencia del stent (1) dentro de un conducto orgánico. Las partículas (11) amorfas son asimiladas más rápidamente por un organismo biológico, en comparación con las partículas de morfología cristalina.

Por ejemplo, una de las ventajas aportadas con la adición de partículas (11) de fosfato amorfo de magnesio, es que estas impiden la calcificación del tejido orgánico que rodea el stent (1), evitando su rigidización.

Particularmente, la presente divulgación describe un stent (1) que comprende entre 51%p/p a 60%p/p, o entre 61%p/p a 80%p/p o entre 81%p/p a 99%p/p de un material (10) que se selecciona entre un material biocompatible, un material bioabsorbible, y combinaciones de los mismos. El stent (1) también comprende entre 40% p/p a 49% p/p, o entre 20% p/p a 39% p/p, o entre 1% p/p a 19% p/p de partículas (11) seleccionadas entre partículas amorfas biocompatibles, partículas amorfas bioabsorbibles y combinaciones de las mismas. Una realización de dicho stent (1) puede apreciarse en la FIG.1 y FIG.3.

En algunas de las realizaciones el stent, puede incluir como material (10) ácido poliláctico-co-glicólico PLGA 8515 o PLGA 5050 y partículas de fosfato amorfo de magnesio (AMP). Además, dicho stent puede incluir un recubrimiento de alcohol polivinílico con nanocápsulas de ácido poliláctico-co-glicólico que albergan Paclitaxel o Curcumina como agentes terapéuticos.

Material del Stent

El material (10) del stent (1) es una matriz polimérica biológicamente inerte para poderse incorporar a un organismo vivo y reemplazar o restaurar alguna función de este, permaneciendo en contacto permanente o intermitente con los fluidos corporales sin

deteriorarse ni interactuar con el sistema vivo en cuestión. Particularmente el material (10) del que está hecho el stent se selecciona entre un material biocompatible, un material bioabsorbible, y mezclas de los mismos, preferiblemente es un material biocompatible y bioabsorbible o una mezcla de material biocompatible y bioabsorbible.

5

Para efectos de interpretación de la presente invención se entenderá por materiales biocompatibles a materiales aceptados para ser usados en tejidos biológicos, los cuales, preferiblemente cumplen con la norma ISO-10993: “*Biological Evaluation of Medical Devices*”. Algunos materiales son por ejemplo: Poliariletercetona (PAEK),
10 polieterecetona (PEEK), polietileno de alta densidad (HDPE), Polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE), polimetilmetacrilato (PMMA), Titanio Comercialmente Puro (ASTM F67), aleaciones de titanio (ASTM B265) y Acero Inoxidable AISI 316L, colágeno, silicona, ácido glicólico, ácido poliglicólico ácido láctico, polidioxanona, policaprolactona, quitosano, ácido láctico-co-glicólico, poliláctico-co-glicólico, co-
15 polímeros de los anteriores y mezclas de las anteriores.

Por su parte, los materiales bioabsorbibles son aquellos en los que su sustancia o los productos de su descomposición pasan a través o son asimilados por células o tejido a través del tiempo (norma ISO-10993: “*Biological Evaluation of Medical Devices*”). Dichos
20 materiales bioabsorbibles pueden ser simultáneamente biocompatibles. Un ejemplo de esto son: el ácido poliglicólico $(C_2H_2O_2)_n$, el ácido poliláctico $(C_3H_4O_2)_n$, la polidioxanona, la policaprolactona (PCL) y el ácido poliláctico-co-glicólico.

Más particularmente, los materiales biocompatibles y/o bioabsorbibles del stent (1) pueden
25 seleccionarse del grupo compuesto por colágeno, silicona, ácido glicólico $(C_2H_4O_3)$, ácido poliglicólico $(C_2H_2O_2)_n$, ácido láctico $(C_3H_6O_3)$, polidioxanona, policaprolactona (PLC), quitosano, ácido láctico-co-glicólico, poliláctico-co-glicólico, y mezclas de los anteriores. Cada uno de estos materiales presentan ventajas y desventajas, tal como se describe a continuación.

30

El colágeno se utiliza en la reparación de daños o traumas químico-mecánicos, ya sea en piel o mucosas, debido a su biocompatibilidad y su capacidad para promover la cicatrización de heridas, su función es mecánica y de soporte, siendo un componente importante de la matriz extracelular (ECM). Además, se encuentra aprobado por la
35 Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés). Específicamente el colágeno tipo II es apto para procesos de liberación por su bajo tiempo de biodegradabilidad (3-6 meses).

La silicona es un material aprobado por la FDA utilizado para la fabricación de stents
40 bronquiales y cardíacos, dispositivos y recubrimientos médicos. Sin embargo, los stent

fabricados en este material requieren generalmente para su instalación o retiro el uso de anestesia y broncoscopio rígido, y tienden a migrar de ubicación más frecuentemente que los stents metálicos. Algunas de sus desventajas es que los stents de silicona facilitan la adhesión de secreciones, presentan una relación desfavorable entre el espesor de la pared y el diámetro respecto a los stent metálicos, son difíciles de usar en vías irregulares e intervienen con el mecanismo mucociliar y no es biodegradable.

Para evitar las complicaciones mecánicas asociadas con los stent no absorbibles, se pueden usar materiales bioabsorbibles como, ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico (PLA), polidioxanona (PDO), policaprolactona (PCL) y poli (ácido láctico-co-glicólico) PLGA.

El ácido poliglicólico (PGA) se usa comúnmente para suturas subcutáneas, cierres intracutáneos, cirugías abdominales y torácicas. Ha sido aprobado por la FDA para usos clínicos, como suturas bioabsorbibles y dispositivos de fijación ósea. Sin embargo, pierde su resistencia mecánica típicamente durante un período de 2 a 4 semanas después de la implantación y biodegrada entre 1 y 2 meses. Tiene las ventajas de alta resistencia a la tracción inicial, paso suave a través del tejido, fácil manejo, excelente capacidad de anudamiento y atado seguro de nudos.

El ácido poliláctico (PLA) es utilizado en stents cardiacos, suturas, sistemas óseos y corrección cosmética de cicatrices y arrugas. Ha sido aprobado por la FDA para usos clínicos, como suturas bioabsorbibles y dispositivos de fijación ósea. Además, se usa para restaurar y/o corregir los signos de pérdida de grasa facial (lipoatrofia) en personas con el virus de la inmunodeficiencia humana. Sin embargo, puede causar aparición retardada de pápulas subcutáneas, ectropión, hipertrofia cutánea, absceso en el sitio de inyección o atrofia del sitio de inyección. Su tiempo de biodegradación es de 6 a 9 meses.

La polidioxanona (PDO) es un polímero de poliéster aprobado por la FDA para su uso en stents cardiacos, recubrimientos y suturas. Potencia la cohesión de las células a nivel cardiaco. Es biocompatible, reabsorbible y su tiempo de biodegradación es de 6 meses. Una de las desventajas que presenta es que facilita la inflamación e hiperplasia en los tejidos.

La policaprolactona (PCL) es elaborada a partir de derivados del petróleo, no es tóxica y su tiempo de biodegradación es de 24 a 60 meses. Es especialmente utilizada para la preparación de dispositivos implantables a largo plazo y ha sido empleado en aplicaciones en el cuerpo humano como suministro de fármaco o barrera de adhesión. No se conocen contraindicaciones.

El ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) es un copolímero obtenido a partir del ácido

poliláctico (PLA) y ácido poliglicólico (PGA). El PLGA es generalmente un acrónimo de poli D, ácido L-láctico-co-glicólico donde las formas de ácido D- y L-láctico están en igual proporción. Es un polímero ideal en la administración de fármacos y en aplicaciones biomédicas como la construcción del cuerpo de un stent.

5

El PLGA se puede procesar en casi cualquier forma y tamaño y puede encapsular moléculas de cualquier tamaño. Además, el PLGA es soluble en una amplia gama de disolventes comunes, incluyendo disolventes clorados, tetrahidrofurano, acetona o acetato de etilo. En agua, el PLGA se biodegrada por hidrólisis de sus enlaces éster. La presencia
10 de grupos laterales de metilo en PLA lo hace más hidrófobo que el PGA y por lo tanto los copolímeros PLGA ricos en lactida son menos hidrófilos, absorben menos agua y posteriormente se degradan más lentamente. Debido a la hidrólisis del PLGA, los parámetros que se consideran típicamente descripciones invariables de una formulación sólida pueden cambiar con el tiempo, tales como la temperatura de transición vítrea (Tg), el
15 contenido de humedad y el peso molecular.

Las propiedades físicas del PLGA dependen de múltiples factores, incluyendo el peso molecular inicial, la relación de lactida a glicolida, el tamaño del dispositivo, la exposición al agua (forma de superficie) y la temperatura de almacenamiento. La resistencia mecánica
20 del PLGA se ve afectada por las propiedades físicas tales como el peso molecular y el índice de polidispersidad, estas propiedades también se relacionan con la capacidad de formularse como un dispositivo de suministro de fármacos y pueden controlar la velocidad de degradación del dispositivo y la hidrólisis.

El PLGA está clasificado en la FDA como sustancia o mezcla que no contiene componentes que se consideren bioacumulativos y tóxicos persistentes (PBT), bioacumulativos y muy persistentes (vPvB) a niveles del 0,1% o superiores. Su toxicidad aguda DL50 Oral - tasa - > 10.000 mg/kg y la Agencia Internacional de Investigaciones sobre Carcinógenos (IARC) indica que no se identifica ningún componente de este
30 producto, que presente niveles mayores que igual a 0,1% como agente carcinógeno humano probable.

Adicionalmente el PLGA es idóneo para la fabricación del stent (1) de la presente invención porque se descompone en dos materiales que hacen parte de la síntesis biológica
35 del cuerpo como el ácido glicólico y ácido láctico. El PLGA no presenta contraindicaciones cuando es usado en las vías aéreas como reestenosis, alergias, intolerancias y traumatismos generados por el retiro del dispositivo, lo que comúnmente puede incluso ser más nocivo.

40 En una realización de la invención, el material (10) del cuerpo del stent (1) es

biocompatible y bioabsorbible, aprobado por la FDA y permite ser reforzado para mejorar sus propiedades mecánicas.

Cuando el material (10) del cuerpo del stent (1) está fabricado a partir de PLGA, la relación molar entre las unidades de láctida y glicólido de dicho copolímero PLGA, es uno de los factores que determina su tiempo de bioabsorción. Es decir, la degradación del stent es más rápida si el número de moles de unidades de glicólido son mayores que el número de moles de unidades de láctida, debido a que el PGA se disuelve fácilmente en agua y el PLA es menos afín a esta. Lo anterior se detalla en la siguiente tabla:

Material	Relación Molar		Tiempo de Degradación
	PLA	PGA	
PLGA	90 a 99	1 a 10	> 3 años
PLGA	60 a 89	11 a 40	1-2 años
PLGA	30 a 59	41 a 70	1-1.5 años
PLGA	15 a 29	71 a 85	< 1 años
PLGA	1 a 14	86 a 99	<6 meses

Tabla 1. Tiempo de degradación de PLGA según su relación molar.

De acuerdo con lo anterior, si el cuerpo, el recubrimiento y/o las nanocápsulas del stent se fabrican con PLGA su tiempo de degradación puede predefinirse según la necesidad, teniendo en cuenta la relación molar de sus componentes. Adicionalmente, la viscosidad inherente del PLGA también contribuye a una degradación más o menos lenta. Preferiblemente dicha viscosidad inherente para el PLGA usado como material del cuerpo del stent es de 1,7dl/g a 7dl/g.

Para el entendimiento de la presente invención, es importante mencionar que el stent (1) se fabrica a partir de una solución que contiene el material (10) del stent (1) mencionado como una “matriz polimérica” y otros componentes entre los que se incluyen las partículas (11), surfactantes, reactivos, aditivos (plastificantes, estabilizantes, lubricantes, entre otros) y solventes. Dicha solución sufre un proceso de curado para obtener el cuerpo sólido del stent (1), el cual presenta diferentes propiedades mecánicas y químicas de acuerdo a la composición y método de fabricación que se utilice, como se detallará más adelante.

Partículas

Como se mencionó anteriormente, para generar el refuerzo y mejoramiento de las propiedades mecánicas el stent (1) también comprende partículas (11) bioabsorbibles y/o biocompatibles. Por ejemplo, dichas partículas (11) pueden seleccionarse del grupo compuesto por hidroxiapatita cálcica (HA), fosfato amorfo de calcio (CMP), fosfato amorfo

de magnesio (AMP), óxido de magnesio (MgO), magnesio metálico, hidróxido de magnesio (Mg(OH)₂) y mezclas de los anteriores. Preferiblemente el stent comprende partículas amorfas, como por ejemplo fosfato amorfo de calcio (CMP) o fosfato amorfo de magnesio (AMP). En donde se entiende por partículas amorfas a partículas con morfología acicular, o en forma de barras.

Además, en una realización de la invención el diámetro de esfera representativa de las partículas (11) es entre 1 nm y 1 µm, o entre 1 nm y 10 µm. Las partículas (11) con forma de barra pueden tener longitudes de 1 µm hasta 30 µm y diámetros entre 1 nm y 5 µm. En otro ejemplo, las partículas (11) pueden tener un tamaño de partícula menor al tamaño de abertura de un tamiz ASTM de 20 µm.

En una realización del stent (1), las partículas (11) reforzantes son fosfato de magnesio amorfo (AMP) el cual es un material biocompatible, biodegradable y bioactivo. Por lo cual, puede ser usado como sustituto óseo, relleno en biocompuestos y recubrimientos que no solo respaldarán la liberación sostenida de iones de magnesio y fosfato, sino que también puede promover significativamente las actividades biológicas. El AMP es un material que se sintetiza empleando métodos con microondas, como síntesis hidrotermal asistida por microondas.

En una realización del stent (1) se pueden utilizar partículas (11) de fosfato amorfo de magnesio que presentan diferentes formas y tamaño, principalmente partículas aciculares o en forma de barras que ayudan a generar un refuerzo significativo gracias a su forma alargada, con anchos que van desde la escala nanométrica hasta varias micras y longitudes que pueden superar hasta los 10000 nm.

Método de fabricación del cuerpo de Stent (Polímero +Partículas)

En cuando al proceso de elaboración del stent, es importante mencionar que las partículas (11) se añaden a la matriz polimérica del stent, cuando dicha matriz polimérica se encuentra en estado líquido y conforma una solución.

Por otra parte, la integración de las partículas (11), como las descritas anteriormente, en el material (10) de stent (1) puede llevarse a cabo de diferentes maneras. Un ejemplo de un método para la fabricación de una realización del stent (1) incluye usar los siguientes elementos:

- Tubo de diámetro interno (d1);
- Varilla sólida de diámetro (d2) donde $d2 < d1$;
- Dos tapones con unos primeros orificios configurados para ingresar una solución preparada que contiene el polímero, surfactantes, reactivos, aditivos (plastificantes,

estabilizantes, lubricantes, entre otros) y solventes y unos segundos orificios configurados para facilitar la liberación de gases que se evaporan de la solución que se ingresa, durante el proceso de curado del cuerpo del stent (1).

- 5 Este montaje está estipulado para que el stent (1) construido tenga un espesor definido por la diferencia de los diámetros del tubo y la varilla. Cabe resaltar que las medidas de construcción del dispositivo dependerán del conducto orgánico (tal como una vena, una vía respiratoria o una arteria) donde vaya a instalarse el stent (1).
- 10 En una realización del método de fabricación de una realización del stent (1) se ejecutan los siguientes pasos:
- prepara la solución que contiene la matriz polimérica y las partículas (11) como nanoreforzantes;
 - aplicar a la varilla y al interior del tubo un agente desmoldante con el fin de evitar
 - 15 daños en el stent (1) al momento de desmoldarlo;
 - disponer la varilla dentro del tubo y ubicar los tapones en los extremos del tubo para configurar una cámara con forma cilíndrica entre el tubo y la varilla;
 - inyectar por medio de uno de los orificios de los tapones la solución desde la parte más baja del stent (1) hacia arriba;
 - 20 - dejar evaporar el solvente de la solución, por un tiempo estimado y luego retirar lentamente los tapones, la varilla y finalmente el tubo, para evitar daños en el stent (1) solidificado.

Otra alternativa para construir el stent (1), sobre todo en los casos que los diámetros sean menores a 3mm es la implementación de *Dip Coating*. Esta técnica que aprovecha la viscosidad y velocidad de secado de una solución para crear capas sobre una superficie cilíndrica hasta alcanzar el espesor y tamaño deseado. La superficie cilíndrica se sumerge en la solución para formar una capa de recubrimiento sobre dicha superficie cilíndrica. La velocidad de ingreso y extracción de la superficie cilíndrica a la solución se predetermina

30 bajo temperatura y condiciones atmosféricas controladas y el número de veces que se sumerge la superficie cilíndrica dependerá del grosor de las paredes del cilindro que se desee establecer. La técnica del *Dip Coating* consiste en sumergir un sustrato a recubrir, como una placa, barra, o cilindro, en un líquido y retirar el sustrato con una velocidad de extracción predeterminada bajo temperatura y condiciones atmosféricas controladas. El

35 espesor del revestimiento se define principalmente por la velocidad de extracción, el contenido sólido y la viscosidad del líquido.

El disolvente utilizado en la fabricación de los stent (1) es cualquiera conocido por una persona medianamente versada en la materia en donde el solvente diluye un soluto, siendo

40 el soluto la matriz polimérica. El disolvente no debe interferir con las propiedades del

material (10) del stent o matriz polimérica, es decir, no debe dejar trazas de otro compuesto o afectar la biobsoorción, biocompatibilidad y toxicidad del stent (1). Por ejemplo cuando la matriz polimérica es PLGA se utiliza un disolvente o reactivo que se selecciona del grupo compuesto por cloroformo (CHCl_3), acetona ($\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$), diclorometano (CH_2Cl_2),
5 hexafluoroisopropano (CF_3)₂ CHOH, ácido acético (CH_3 -COO) y mezclas de los mismos.

Recubrimiento

Haciendo referencia a la FIG.3, en una realización del stent (1), éste puede incluir un
10 recubrimiento (20). Particularmente, el recubrimiento comprende un material biocompatible y/o bioabsorbible entre 51%p/p a 60%p/p, o entre 61%p/p a 80%p/p o entre 81%p/p a 99%p/p. El recubrimiento comprende a su vez nanocápsulas (21); y un agente terapéutico encapsulado en las nanocápsulas (21). Particularmente, el recubrimiento también comprende entre 40% p/p a 49% p/p, o entre 20% p/p a 39% p/p, o entre 1% p/p a
15 19% p/p de nanocápsulas (21); y un agente terapéutico encapsulado en las nanocápsulas (21).

Una de las funciones del recubrimiento es liberar las nanocápsulas por un tiempo y cantidades predefinidas, con el fin de dosificar el agente terapéutico de acuerdo a su
20 aplicación y a las necesidades del paciente. Una de las ventajas de recubrimiento de la presente invención es que permite una liberación controlada del agente terapéutico.

Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer de pulmón los agentes antiproliferativos idealmente continúan liberándose semanas después de ser instalado el stent (1) en la vía
25 respiratoria, sin embargo, si el agente antiproliferativo se dispensa durante mucho tiempo, se genera necrosis en el tejido al impedir que las células se reproduzcan.

De acuerdo con lo anterior, el recubrimiento de la presente divulgación permite obtener, por ejemplo, una tasa de liberación del agente terapéutico del 32% durante el primer mes.
30 Estos valores pueden cambiar si se modifica la configuración, geometría o materiales del recubrimiento.

Material del Recubrimiento

35 Los materiales biocompatibles o bioabsorbibles del recubrimiento pueden seleccionarse del grupo compuesto por cisplatino, colágeno, ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), alcohol polivinílico (PVA) y mezclas de los anteriores. Debe tenerse en cuenta la polaridad del agente terapéutico y de la nanocápsulas para la selección de dicho material del recubrimiento.

40

Por ejemplo, en una realización de la invención donde el agente terapéutico es Paclitaxel, el PLA del recubrimiento puede reaccionar con las nanocápsulas de PLGA, permitiendo la dispersión del Paclitaxel. De igual manera, en caso de usar PLGA como recubrimiento, el PLGA se disuelve en los solventes usados para las nanocápsulas, que también son de PLGA. Por tal motivo en dicho ejemplo, el PVA y el colágeno son más propicios como material de recubrimiento.

El colágeno tipo II es bioabsorbible en tejido vivo, teniendo en cuenta que la bioabsorción se podría realizar de manera inmediata por el cuerpo humano, la técnica de entrecruzamiento del colágeno mejora su hidrofobicidad retardando el tiempo de liberación de las nanocápsulas.

Por su parte, el alcohol polivinílico (PVA) es un polímero que se obtiene mediante la hidrólisis del acetato de polivinilo. Es uno de los polímeros con mayor aplicación en la industria como adhesivo, pinturas, alimentos y en medicina. En una realización de la invención el PVA se utiliza como material del recubrimiento del stent (1) y contiene las nanocápsulas (21).

Nanocápsulas

Ahora bien y como se mencionó anteriormente, dicho recubrimiento también comprende nanocápsulas (21). Haciendo referencia a la FIG.4, en relación con las nanocápsulas (21), estas se definen como sistemas nano-vesiculares que exhiben una estructura capa-núcleo típica en la que el principio activo o agente terapéutico (24) está confinado dentro de una membrana polimérica (22). La membrana polimérica (22) puede contener el agente terapéutico (24) en un núcleo líquido (23) como una dispersión molecular, tal cual se observa en la FIG.4A, o puede rodear una matriz polimérica sólida (23) que contiene el agente terapéutico (24) como se ilustra en la FIG.4B. Asimismo, este depósito puede ser lipófilo o hidrófobo de acuerdo con el método de preparación y las materias primas utilizadas. Además, teniendo en cuenta las limitaciones operativas de los métodos de preparación, las nanocápsulas (21) también pueden transportar el agente terapéutico (24) en sus superficies o embeberse en la membrana polimérica (22) como se observa en la FIG.4C.

Una de las funciones de las nanocápsulas (21) es liberar de manera controlada el agente terapéutico (24), consiguiendo la cantidad correcta del agente activo, durante un plazo adecuado y en el lugar preciso donde este sea necesario administrar. Este método de liberación se usa para prolongar el tiempo que el agente terapéutico está presente de forma efectiva utilizando una única dosis, y para eliminar o minimizar las concentraciones que exceden los requerimientos terapéuticos. El mecanismo por el cual se da la liberación del agente terapéutico es influenciado por diversos factores como: el material de las

nanocápsulas (21) (composición, estructura, degradabilidad), el medio en el cual se da la liberación (pH, enzimas, fuerza iónica, temperatura) y el tipo de agente terapéutico (hidrofilicidad, estabilidad e interacción con la nanocápsula).

- 5 El material de las nanocápsulas (21) debe ser biocompatible o bioabsorbible y debe permitir liberar el agente terapéutico, para esto su viscosidad inherente debe ser, preferiblemente menor a 2dl/g. El material de las nanocápsulas (21) puede seleccionarse del grupo compuesto por ácido glicólico ($C_2H_4O_3$), ácido láctico ($C_3H_6O_3$), ácido láctico-co-glicólico (PLGA), ácido poliláctico-co-glicólico, policaprolactona (PLC), quitosano y mezclas de los
- 10 anteriores. Además, el tamaño de las nanocápsulas (21) puede ser entre 1nm a 1000nm o el tamaño necesario para que se encuentren en el material biocompatible o bioabsorbible, este tamaño también incide en la dosificación del agente terapéutico.

- Las nanocápsulas (21) y el agente terapéutico pueden tener igual o diferente polaridad.
- 15 Para realizar la encapsulación, si la polaridad de las nanocápsulas (21) y el agente terapéutico es igual, este último se añade en la misma fase de las nanocápsulas, si son de polaridad opuesta van en fases opuestas, el surfactante es el que se encarga de su interacción para realizar la encapsulación. Por ejemplo, es posible encapsular Paclitaxel en PVA o en Colágeno, que son hidrofílicos y también Paclitaxel en policaprolactona PCL o
- 20 en PLGA que son hidrofóbicos.

Fabricación Nanocápsulas

- Las nanocápsulas (21) pueden ser fabricadas por medio de nanoprecipitación, emulsión-
- 25 difusión, doble emulsificación, coacervación en emulsión, revestimiento de polímero, por capa por capa y por medio de la combinación o variación de los anteriores métodos, o cualquier otro método para la fabricación de nanocápsulas conocido por una persona medianamente versada en la materia. En una realización de la invención el recubrimiento tiene una concentración de agente terapéutico de entre $50 \mu g/cm^2$ a $150 \mu g/cm^2$. La
- 30 dosificación y concentración del agente terapéutico va asociada a su toxicidad y efecto terapéutico. Concentraciones muy bajas no causan efecto terapéutico y concentraciones muy elevadas pueden causar efectos tóxicos adversos.

Agente Terapéutico

- 35 Por otro lado, y de acuerdo con lo mencionado a lo largo de la descripción, una de las funciones del recubrimiento es contener el agente terapéutico. Dicho agente terapéutico es una sustancia que tiene como función prevenir, curar, aliviar o reparar los síntomas de una enfermedad de un organismo animal.

40

El agente terapéutico se puede seleccionar del grupo que incluye pero no se limita a: agentes antiproliferativos, agentes antitrombóticos, agentes anticoagulantes, agentes antiinflamatorios, agentes antineoplásicos, agentes antiplaquetarios, agentes antifibrosis, agentes antimitóticos, agentes antibióticos, agentes antialérgicos, agentes antioxidantes, agentes quimioterapéuticos, agentes cistostáticos, inhibidores de la migración celular, inmunosupresores, y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos son la mitomicina, Vincristina, el Paclitaxel y la Curcumina. Ejemplos de agentes inmunosupresores son sirolimus, tacrolimus y everolimus. Ejemplos de agentes antiinflamatorios son la dexametasona y el Biolimus A9. Ejemplos de agentes antineoplásicos son los taxanos como el docetaxel y el cabazitaxel.

Por ejemplo, el Paclitaxel presenta actividad antiproliferativa contra diversas células, tales como células de músculo liso vascular, fibroblastos, células endoteliales. Además, inhibe la reestenosis en cardiología, cirugía vascular y otros campos, y es posible que su uso en la mucosa traqueal inhiba la formación y desarrollo del tejido de granulación traqueal.

El Paclitaxel es un fármaco activo contra una amplia gama de cánceres que generalmente se consideran resistentes a la quimioterapia convencional, como el cáncer de ovario y mama. Además, el Paclitaxel puede usarse para el tratamiento antiproliferativo en enfermedades en la arterial coronaria y en la enfermedad obstructiva bronquial. Sin embargo, el Paclitaxel puede generar alergias a la ciclosporina, al teniposide y a drogas que contengan aceite de ricino polioxietilado.

La Curcumina, por ejemplo, es empleada para protección a nivel hepático y cutáneo, además de servir para tratar enfermedades como la ictericia y las fiebres biliares. La curcumina, un diferuloilmetano, exhibe propiedades anticancerígenas in vivo y se ha demostrado la inhibición de diferentes células tumorales presentes en los seres vivos. La curcumina, ejerce efectos anticancerígenos al inhibir la proliferación y metástasis de las células cancerosas e inducir la detención del ciclo celular y la apoptosis.

En una realización del stent (1) las nanocápsulas con agente terapéutico se pueden sintetizar empleando una variación de la técnica de nanoprecipitación. El sistema emplea dos o más corrientes que se mezclan a través de un sistema de recirculación para así formar nanopartículas y nanocápsulas poliméricas con diferentes distribuciones de tamaño de partícula y diferentes cantidades de agente activo encapsuladas que pueden ser diseñadas para una rápida o lenta liberación. La longitud del sistema puede variarse desde 30 cm hasta los 15 m y el diámetro interno del reactor puede ser de 0,79 mm a 38 mm.

El material del reactor tubular se recomienda que sea silicona de vinilo metil (VMQ *silicone*, por sus siglas en inglés) o material similar resistente a los solventes empleados en la fase orgánica y que cumpla especificaciones Clase VI de la Convención Farmacopea de Estados Unidos USP (*United States Pharmacopeial Convention* por sus siglas en inglés), la cual juzga la idoneidad del material plástico destinado a ser utilizado como recipientes o accesorios para preparaciones parenterales.

El tamaño y distribución de las partículas se puede modular cambiando el diámetro interior de la aguja de inyección según las medidas del sistema Birmingham (18G, 20G, 21G, 22G, 23G, 25G, 27G, 29G, 30G, 31G) y modulando la velocidad de inyección. Para obtener nanopartículas cargadas de Curcumina o Paclitaxel, se pueden preparar una solución de fase orgánica y una solución de fase acuosa.

La fase orgánica que contiene el polímero, el agente activo y uno o más solventes orgánicos. Por otra parte, la fase acuosa, que se conforma por agua y un surfactante o más aditivos (modificadores superficiales, moléculas, grupos funcionales, polímeros solubles en agua, entre otros) que ayuden a la formación de las nanopartículas y con estos también modificar los perfiles de liberación del medicamento.

Luego de realizar la nanoprecipitación se debe recuperar el solvente por evaporación asistida con vacío y realizar la posterior recuperación o concentración de las nanopartículas de acuerdo con su aplicación final. Las nanopartículas pueden liofilizarse o secarse empleado la técnica de *spray dryer*.

Método de fabricación del recubrimiento y disposición sobre el cuerpo del stent

Luego de la construcción del cuerpo del stent (1), que se explicó anteriormente, a este se le aplica el recubrimiento. En una realización del stent (1) se usa un procedimiento para recubrir el cuerpo del stent (1) que incluye los siguientes pasos:

- sintetizar las nanocápsulas (21) con agente terapéutico empleando nanoprecipitación;
- sintetizar la solución polimérica del material del recubrimiento;
- mezclar la solución de polímero en un solvente adecuado más las nanocápsulas cargadas con agente terapéutico;
- disponer la solución polimérica del material del recubrimiento con nanocápsulas en una jeringa;
- llevar a cabo el proceso de electrohilado sobre el cuerpo del stent (1).

El método de nanoprecipitación, también conocido como “*desplazamiento de disolvente o deposición interfacial*”, consiste en que para la formación de la nanocápsula y encapsulación del activo terapéutico se necesitan dos fases: disolvente y no disolvente. Generalmente, el disolvente es un medio orgánico, mientras que el no disolvente es principalmente agua. Sin embargo, es posible usar dos fases orgánicas o dos fases acuosas siempre que se satisfagan las condiciones de solubilidad, insolubilidad y miscibilidad.

En relación con el electrohilado o *electrospinning* por su nombre en inglés, este permite depositar sobre una placa o alrededor de un cilindro un filamento con un diámetro entre 100 nm y 500 nm. El proceso de electrohilado permite producir nanofibras con área superficial, porosidad, orientación, dimensiones y propiedades mecánicas controladas.

El proceso de electrohilado se realiza inyectando la solución sobre el cuerpo giratorio del stent mientras se aplica un voltaje de 15kV a 20kV a la solución, la cual es inyectada a una velocidad de 0,005ml/h a 1ml/h y a una distancia del cuerpo del stent (1) de 10cm a 20cm. Durante el electrohilado el cuerpo del stent (1) gira sobre su propio eje a una velocidad de 5rpm a 25rpm, para recibir el hilo de solución de manera homogénea sobre la superficie del cuerpo del stent (1). Adicionalmente, la cabina de trabajo donde se realiza el electrohilado tiene una humedad relativa menor al 60% y una temperatura de 15°C a 35°C.

Adicionalmente, es posible realizar un proceso de entrecruzamiento del filamento obtenido por electrohilado buscando una mayor resistencia al agua o al hinchamiento del polímero para evitar la rápida liberación del agente terapéutico o la rápida degradación del material del recubrimiento. Para la comprensión de la presente invención, se define como “*hinchamiento*” al proceso de hidratación que sufren los polímeros que son afines al agua cuando entran en contacto con esta. Dicho proceso es el causante del aumento de volumen y la solubilización del polímero en el tiempo.

En cuanto al método de entrecruzamiento, este consiste en fusionar las áreas de contacto entre las fibras, esto se logra al exponer por un periodo de tiempo las fibras del recubrimiento a los vapores de una solución, que puede ser Glutaraldehído (GLU) al 25%, una solución de glutaraldehído al 25% y ácido clorhídrico (HCl) al 32% p/v en una proporción 3:1, o una solución de glutaraldehído al 50% y etanol al 99% en una proporción 1:1.

Usos

En una realización del stent (1), éste puede ser usado en el tratamiento del cáncer por ejemplo el cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de esófago, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer colorectal, cáncer gástrico, metástasis de cáncer de

riñón, cáncer de tráquea, cáncer de bronquios, entre otros. Una de las funciones de los agentes terapéuticos es contrarrestar el proceso reestenótico, para lo cual se utilizan agentes inmunosupresores, antiproliferativos, antiinflamatorios, antitrombóticos y procurativos.

- 5 Preferiblemente, el fármaco debe inhibir la formación de hiperplasia neointimal mediante la supresión de uno o más de los procesos de activación plaquetaria, inflamación aguda, migración celular de músculo liso, proliferación de células de músculo liso, producción de la matriz extracelular, angiogénesis y remodelación vascular. También, debe preservar la cicatrización vascular y permitir la reendotelialización de la pared del vaso lesionado.

10

Particularmente, en el tratamiento del cáncer el stent (1) conserva sus propiedades entre 12 y 18 meses, gracias a que se incluyen partículas (11) amorfas en el material del stent (1), que es, por ejemplo, PLGA. Dichas partículas (11) amorfas mejoran las propiedades mecánicas del stent (1) como se explicó anteriormente.

15

Otro agente terapéutico usado en una realización de la invención puede ser el Umirolimus, el cual es un polímero de ácido poliláctico biodegradable que posee una actividad antiinflamatoria y antiproliferativa y puede inhibir reversiblemente la proliferación celular estimulada por el factor de crecimiento. Sin embargo, su uso puede causar disminución en la curación de heridas y trombocitopenia.

20

El Sirolimus es otro agente terapéutico usado para combatir algunos cánceres, al frenar la proliferación celular y el crecimiento de los tumores. También es utilizado para tratar afecciones renales y evitar el rechazo de órganos trasplantados, como el riñón. Además, no es un inhibidor de calcineurina. Un posible efecto colateral del Sirolimus es causar disminución en la curación de heridas y trombocitopenia, además la toxicidad pulmonar es una importante complicación derivada del uso de Sirolimus.

25

Por su parte el Everolimus es un inmunosupresor utilizado para el trasplante de órganos como riñón, corazón, pulmón y páncreas y en el tratamiento de cáncer de riñón o de mama. Sin embargo, su uso puede disminuir la capacidad de combatir infecciones ocasionadas por bacterias, virus y hongos, y aumentar el riesgo de contraer una infección grave o fatal.

30

Finalmente, el Zotarolimus se utiliza para reducir la inflamación temprana y la reestenosis en stents coronarios, y no es trombogénico. Sin embargo, su escasa solubilidad en agua evita la liberación rápida en la circulación.

35

Por otro lado, en varias de sus realizaciones el stent (1) puede ser utilizado en un tratamiento para cáncer de pulmón u obstrucciones de la vía aérea causadas por patologías no malignas.

40

Por ejemplo, la obstrucción del árbol traqueo bronquial es común entre los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón. Estos pacientes pueden desarrollar disnea, estridor, tos intratable, hemorragia, atelectasia o neumonía post-obstructiva, o una combinación de las manifestaciones anteriormente mencionadas por la extensión de un tumor al árbol traqueo bronquial.

Estos pacientes usualmente no son candidatos quirúrgicos, por sus condiciones fisiológicas y oncológicas, por lo cual los tratamientos óptimos para los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias centrales incluyen la radioterapia, la terapia con láser, la terapia fotodinámica, la crioterapia y la implantación de stent (1) de la vía aérea, los cuales pueden implantarse con o sin broncoscopio.

Por otra parte, las obstrucciones de la vía aérea central también pueden ser causadas por patologías no malignas, como la estenosis postintubación y postraqueotomía, seguidas por los cuerpos extraños y la traqueobroncomalacia. Otras causas, como las secundarias a procesos infecciosos y enfermedades sistémicas (sarcoidosis, amiloidosis, enfermedad de Wegener, policondritis recidivante y traqueobroncopatía osteocondroplástica). Y por último, la estenosis traqueal idiopática y la estenosis bronquial postrasplante pulmonar que son menos frecuentes.

El stent (1) de la presente divulgación cumple con las características requeridas en un stent bronquial para el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente. El stent (1) es biocompatible y bioabsorbible, radio opaco y no genera reacción inflamatoria. Además, puede tener características similares a las de la vía aérea para disminuir la acumulación de secreciones, puede ser impermeable y prevenir el crecimiento tumoral o de tejido de granulación al interior del stent (1), puede ser flexible y capaz de adaptarse al movimiento de las vías respiratorias. Adicionalmente, su diseño puede evitar su migración de la posición inicial dentro de la vía respiratoria y sus partículas (11) le otorgan una resistencia radial que permite mantener la vía respiratoria abierta.

EJEMPLO 1-Stent de PLGA reforzado con partículas de AMP

Haciendo referencia a la FIG.3 y FIG.7, se desarrolló un stent (1) para su disposición en una vía respiratoria (2). Dicho stent (1) tuvo un cuerpo fabricado con PLGA como matriz polimérica y partículas de fosfato de magnesio amorfo (AMP) como reforzante, mediante la técnica de *Dip Coating*.

La construcción del stent (1) inició con la integración del AMP en el PLGA. Este proceso se realizó adicionando entre el 1% al 5% en peso de AMP con respecto al peso del PLGA.

Se tomó entre 12 y 16 mL de CHCl_3 y se le adiciona el porcentaje en peso de AMP con respecto a 1g de PLGA a preparar. Esta solución con las nanopartículas se sónica por 10 minutos sin adicionar el PLGA.

- 5 Posteriormente a la homogenización de la solución con AMP, se adicionaron porciones de 0,1 g de PLGA poco a poco hasta completar 1g, entre cada adición de PLGA se aseguró que la adición anterior estuviera completamente disuelta para adicionar la siguiente, con el fin de garantizar la completa homogenización y disolución del PLGA en todo el material. En este rango de adición, el AMP le confirió a la estructura del stent (1) mayor resistencia
- 10 mecánica, al aumentar el módulo de Young promedio en más del 50%, la dureza en más del 100%, además de disminuir la rugosidad en más del 40% respecto PLGA sin ningún reforzante.

- Luego de integrar estos dos componentes (PLGA-AMP) se procedió a la construcción del
- 15 cuerpo del stent (1). Este proceso se realizó empleando *Dip Coating*, técnica que aprovecha la viscosidad y rápido secado de la solución PLGA/AMP para crear capas sobre una superficie cilíndrica hasta alcanzar el espesor y tamaño deseado. La superficie cilíndrica se sumerge en la solución de PLGA/AMP para formar una capa de recubrimiento de PLGA/AMP sobre dicha superficie cilíndrica. La velocidad de ingreso de la superficie
- 20 cilíndrica a la solución fue entre 4 mm a 8 mm por segundo, y el número de veces que se sumerge la base cilíndrica dependerá del grosor de las paredes del cilindro que se desee establecer.

EJEMPLO 2-Stent de PLGA reforzado con partículas de AMP, recubierto de PVA con

25 **nanocápsulas con Paclitaxel y Curcumina.**

- Se desarrolló un stent (1) como el del Ejemplo 1 y se recubrió utilizando la técnica de electrohilado o *electrospinning*, tomando PVA como matriz del recubrimiento y nanocápsulas de PLGA que contenían Paclitaxel y Curcumina como agentes terapéuticos
- 30 antiproliferativos para el cáncer.

- Previo al proceso de recubrimiento del cuerpo del stent (1) se prepararon nanocápsulas de PLGA con Paclitaxel y Curcumina, por medio de un proceso basado en la técnica de nanoprecipitación. Luego de obtener las nanocápsulas con Paclitaxel y Curcumina, se
- 35 preparó una solución del 10% de PVA y se le adicionaron 3% en peso de las nanocápsulas, que luego se utilizó para generar el recubrimiento del stent (1) empleando el electrohilado.

- El equipo utilizado para el electrohilado contó con una bomba de jeringas con la cual se pudo variar el flujo de alimentación del sistema, una fuente de alto voltaje operando a
- 40 15KV, la cual generaba una diferencia de potencial que permitió que las fibras se formaran

continuamente desde la punta de la jeringa hasta el colector. El equipo contó con un colector en forma de tambor circular que giraba a 10 rpm y que se encontró a una distancia de 17cm de la punta de la jeringa. La solución de polímero en un solvente más las nanocápsulas cargadas con el agente terapéutico fueron dispuestas en jeringas desechables de 5 a 10 mL y el flujo de alimentación fue de 0,3 mL/h.

Adicionalmente, la cabina de trabajo donde se realizó el electrohilado se llevó a una humedad relativa por debajo del 60% y a una temperatura de 28°C.

10 °EJEMPLO 3-Stent de PLGA reforzado con partículas de HA

Haciendo referencia a la FIG.3, se desarrolló un stent (1) para su disposición en la tráquea. Dicho stent (1) tuvo un cuerpo fabricado con PLGA con una composición de 85% PLA y 15% PGA como matriz polimérica y 2%p/p de partículas (11) de Hidroxiapatita (HA) como reforzante. Las dimensiones finales de dicho stent (1) fueron de 1,5cm de diámetro y 10cm de longitud.

Para la preparación de la solución se adicionó el 2% en peso de Hidroxiapatita (HA) con respecto al peso del PLGA. Para solubilizar la HA se tomaron 20 mL de CHCl_3 y se le adicionó el porcentaje en peso de HA con respecto a los gramos de PLGA a preparar. Esta solución con las nanopartículas de HA se sonicó por 10 minutos sin adicionar el PLGA.

Posteriormente a la homogenización de la solución con HA, se adicionaron porciones de 1g a 5g de PLGA poco a poco hasta completar 100g, entre cada adición de PLGA se aseguró que la adición anterior estuviera completamente disuelta para adicionar la siguiente, con el fin de garantizar la completa homogenización y disolución del PLGA en todo el material. En este rango de adición, la HA le confirió a la estructura del stent (1) mayor resistencia mecánica, al aumentar el módulo de Young promedio en más del 38%, la dureza en más del 120%, además de disminuir la rugosidad en más del 30% respecto PLGA sin ningún reforzante.

Luego de integrar estos dos componentes (PLGA-HA) se procedió a la construcción del cuerpo del stent (1). Este proceso se realizó empleando un tubo de diámetro interno de 1,6cm, una varilla sólida de 8 mm de diámetro y dos tapones con abertura tanto para la solución preparada como para la liberación de los gases que se evaporan de la solución. Este montaje fue diseñado para que el stent (1) construido tuviera un espesor de 4 mm.

Inicialmente se adicionó solución desmoldante a la varilla y al tubo para evitar daños en el stent y se taparon ambos lados del tubo con la varilla en el centro del tubo y los tapones. Posteriormente se ingresó lentamente la solución de PLGA y HA en contra de la gravedad,

es decir, ingresando la solución de abajo hacia arriba del cilindro. Finalmente se dejó secar la solución por el tiempo estimado y luego se retiraron los tapones, la varilla y el tubo lentamente para evitar daños en el stent (1) construido.

5 **EJEMPLO 4-Stent de PLA reforzado con partículas de MgO**

Haciendo referencia a la FIG.3, se desarrolló un stent (1) para su disposición en una vena. Dicho stent (1) tuvo un cuerpo fabricado con ácido poliláctico PLA como matriz polimérica y 5%p/p de partículas (11) de óxido de magnesio (MgO) como reforzante. Las
10 dimensiones finales de dicho stent (1) fueron de 4mm de diámetro y 1cm de longitud.

Para la preparación de la solución se adicionó el 5% en peso de MgO con respecto al peso del PLA. Para solubilizar el MgO se tomaron 5 mL de CHCl_3 y se le adicionó el porcentaje en peso de MgO con respecto a los gramos de PLA a preparar. Esta solución con las
15 nanopartículas de MgO se sónica por 10 minutos sin adicionar el PLA.

Luego de integrar estos dos componentes (PLGA-HA) se procedió a la construcción del cuerpo del stent (1) por medio de la técnica *Dip Coating*.

20 **EJEMPLO 5-Stent de PLGA reforzado con partículas de HA, recubierto de PVA con nanocápsulas de PCL con Curcumina.**

Se desarrolló un stent (1) como el del Ejemplo 3 y se recubrió utilizando la técnica de electrohilado o *electrospinning*, tomando PVA como matriz del recubrimiento y
25 nanocápsulas de policaprolactona (PCL) que contenían Curcumina como agente terapéutico antiproliferativo para el cáncer.

Previo al proceso de recubrimiento del cuerpo del stent (1) se prepararon las nanocápsulas de PCL con Curcumina, por medio de un proceso basado en la técnica de
30 nanoprecipitación. Luego de obtener las nanocápsulas con Paclitaxel y Curcumina, se preparó una solución del 13% de PVA y se le adicionaron 5% en peso de las nanocápsulas, que luego se utilizó para generar el recubrimiento del stent (1) empleando el electrohilado.

El equipo utilizado para el electrohilado contó con una bomba de jeringas con la cual se
35 pudo variar el flujo de alimentación del sistema, una fuente de alto voltaje operando a 20kV, la cual generaba una diferencia de potencial que permitió que las fibras se formaran continuamente desde la punta de la jeringa hasta el colector. El equipo contó con un colector en forma de tambor circular que giraba a 19 rpm y que se encontró a una distancia de 15cm de la punta de la jeringa. La solución de polímero en un solvente más las
40 nanocápsulas cargadas con el agente terapéutico fueron dispuestas en jeringas desechables

de 10 mL y el flujo de alimentación fue de 0,5 mL/h.

Adicionalmente, la cabina de trabajo donde se realizó el electrohilado se llevó a una humedad relativa por debajo del 60% y a una temperatura de 28°C.

5

EJEMPLO 6-Pruebas de propiedades mecánicas del material con partículas

Con el fin de conocer el impacto de las partículas (11) en las propiedades mecánicas del material del stent (1), en una modalidad de la invención las partículas (11) mencionadas
10 anteriormente se evaluaron en concentraciones entre el 1 y el 5% p/p del stent y con tamaños de partícula del orden de los nanómetros.

Los cambios en las propiedades mecánicas del material cuando se adicionaba cada partícula fueron determinados mediante Microscopía de Fuerza Atómica (AFM por sus siglas en
15 inglés). Entre las propiedades mecánicas se encuentran módulo de Young promedio, dureza (resistencia mecánica) y rugosidad. Dichos parámetros pueden indicar cuál es la partícula reforzante más apta para la aplicación de stent.

Módulo de Young

20 Con el fin de conocer los resultados iniciales y tener un punto de comparación, el primer material analizado fue polímero PLGA sin reforzar, en donde el módulo de Young promedio encontrado para las mediciones por AFM fue de $2,134 \pm 0,233$ GPa. En donde se entiende por PLGA sin reforzar, al polímero sin la adición de ninguna partícula amorfa.

25 La adición de un 1% de hidroxiapatita incrementa un 14% el módulo de Young promedio del material hasta 2,432 GPa, sin embargo, no existe una diferencia significativa entre el PLGA sin reforzar y este material reforzado. Por su parte la adición del 2% y el 5% de hidroxiapatita si presentan una diferencia significativa respecto PLGA sin reforzar logrando un incremento en el módulo de Young promedio de 38,5% y 35,8% respectivamente. Entre
30 la adición de un 2% y un 5% no se encuentra una diferencia significativa entre ellas. Adicionalmente el máximo módulo de Young promedio logrado con la adición de hidroxiapatita se logra con el 2% llegando a los $2.956 \pm 0,281$ GPa.

Por su parte, la adición de las partículas de fosfato amorfo de magnesio (AMP) al 1%, 2% y
35 5% incrementa significativamente el módulo de Young promedio del material en un 42%, 59,5% y 38,6% respectivamente respecto al polímero (PLGA) sin reforzante. Por su parte la adición del 2% de fosfato amorfo de magnesio presenta una diferencia significativa entre las adiciones del 1% y 5% así como una diferencia significativa respecto al (PLGA) sin reforzante logrando el mayor valor del módulo de Young promedio (3,404 GPa) para esta
40 nanopartícula.

Por otro lado, la adición de las partículas de fosfato amorfo de calcio y magnesio al 1%, 2% y 5% incrementa significativamente el módulo de Young promedio del material en un 27,2%, 42,6% y 36,9% respectivamente respecto al PLGA sin reforzar. Por su parte la adición del 2% de fosfato amorfo de calcio y magnesio presenta una diferencia significativa respecto a la adición de 1% y el PLGA sin reforzar, pero no respecto a la adición del 5%.

La adición de las partículas de hidróxido de magnesio al 1%, 2% y 5% incrementa el módulo de Young promedio del material en un 37,8%, 26,7% y 14,4% respectivamente respecto al polímero sin reforzante. El PLGA sin reforzar no presentó una diferencia significativa respecto a la muestra reforzada con 5% de hidróxido de magnesio, pero si una diferencia significativa respecto a las del 1% y 2%. El mayor valor del módulo de Young promedio se obtiene con la adición del 1% (3,019 GPa) y las adiciones del 2% (2,776 GPa) y 5% (2,442 GPa) disminuyen el módulo de Young promedio. Esto puede deberse a la dificultad de dispersar estas nanopartículas sumado con sus características fisicoquímicas ya que eran las de menor tamaño.

La adición de las partículas de óxido de magnesio al 1%p/p, 2%p/p y 5%p/p incrementa significativamente el módulo de Young promedio del material en un 36,8%, 36,8% y 55,8% respectivamente respecto al polímero sin reforzante. En este caso los tres niveles de nanopartículas de óxido de magnesio evaluado presentan una diferencia significativa respecto al PLGA sin reforzar. Se puede observar que el mayor valor del módulo de Young promedio se obtiene con la adición del 5% (3,326 GPa).

A continuación, se presentan los valores obtenidos del módulo de Young promedio, en cada uno de los materiales del stent (1) evaluados. Dichos materiales corresponden a PLGA sin reforzante y múltiples combinaciones de PLGA con cinco tipos de partículas (11) de refuerzo en diferentes concentraciones:

Material	Media Modulo de Young [Gpa]
PLGA sin reforzante	2,13447
PLGA reforzado con 1% Hidroxiapatita	2,43222
PLGA reforzado con 5% Hidróxido de magnesio	2,44211
PLGA reforzado con 1% Fosfato amorfo de calcio y magnesio	2,71513
PLGA reforzado con 2% Hidróxido de magnesio	2,77590
PLGA reforzado con 5% Hidroxiapatita	2,89950
PLGA reforzado con 1% Óxido de magnesio	2,92053
PLGA reforzado con 5% Fosfato amorfo de calcio y magnesio	2,92132

PLGA reforzado con 2% Óxido de magnesio	2,92175
PLGA reforzado con 2% Hidroxiapatita	2,95608
PLGA reforzado con 5% Fosfato amorfo de magnesio	2,95850
PLGA reforzado con 1% Hidróxido de magnesio	3,01895
PLGA reforzado con 1% Fosfato amorfo de magnesio	3,03065
PLGA reforzado con 2% Fosfato amorfo de calcio y magnesio	3,04325
PLGA reforzado con 5% Óxido de magnesio	3,32684
PLGA reforzado con 2% Fosfato amorfo de magnesio	3,40425

Tabla 2. Resultados de la prueba por medición de Microscopía de Fuerza Atómica del módulo de Young promedio en diferentes posibles materiales del stent (1).

Haciendo referencia a la Tabla 1 el mayor módulo de Young promedio lo presenta el material reforzado con 2% de fosfato amorfo de magnesio seguido del óxido de magnesio al 5%. La morfología acicular de las nanopartículas del fosfato amorfo de magnesio favorece el desempeño de este material como refuerzo.

Finalmente, los materiales reforzados que presentan un incremento en un 40% el módulo de Young promedio respecto al módulo de Young promedio del PLGA sin refuerzo, es decir, que superan los 3 GPa son: el PLGA con 5% de óxido de magnesio, el PLGA reforzado con nanopartículas de hidróxido de magnesio al 1%, el PLGA con 1% de fosfato amorfo de magnesio y el PLGA con 2% de fosfato amorfo de calcio y magnesio.

Dureza

Por otro lado, se empleó la nanoindentación efectuada por AFM, en los materiales del stent (1) divulgados en la Tabla 1, para realizar un análisis de la dureza promedio de dichos materiales a partir de las curvas de fuerza y los mapas de fuerza registrados durante dicha nanoindentación.

La dureza promedio encontrada para el polímero sin ningún refuerzo fue de $0,485 \pm 0,109$ GPa. Este valor obtenido para la dureza promedio del material sin reforzar es el punto de partida para comparar con los resultados obtenidos de dureza promedio de las muestras reforzadas con las cinco nanopartículas en los tres niveles.

La adición de un 1%, 2% y 5% de hidroxiapatita incrementa la dureza promedio del PLGA sin refuerzo en un 3,3%, 129% y 109% respectivamente. El mayor valor de dureza se obtuvo con 5% de hidroxiapatita (4,96 GPa), sin embargo, el mayor valor promedio se logró con 2% de hidroxiapatita 1,110 GPa.

La adición de un 1%, 2% y 5% de fosfato de magnesio presentan un incremento en la

dureza promedio del PLGA sin refuerzo de 67,4 %, 117% y 132% respectivamente.

La adición de un 1%, 2% y 5% de fosfato amorfo de calcio y magnesio presentan un incremento en la dureza promedio del PLGA sin refuerzo de 51 %, 51,5% y 62,8% respectivamente.

La adición de un 1%, 2% y 5% de hidróxido de magnesio presentan un incremento respecto a la dureza promedio del PLGA sin refuerzo en 50,1 %, 45,9% y 41% respectivamente. Sin embargo, a medida que se incrementa la adición de hidróxido de magnesio se disminuye la dureza promedio del material.

La adición de un 1%, 2% y 5% óxido de magnesio presentan un incremento respecto a la dureza promedio del PLGA sin refuerzo en 131%, 127% y 175% respectivamente.

A continuación, se presentan los valores obtenidos de dureza promedio, en cada uno de los materiales del stent (1) evaluados. Dichos materiales corresponden a PLGA sin reforzante y múltiples combinaciones de PLGA con cinco tipos de partículas (11) de refuerzo en diferentes concentraciones:

Material	Dureza Media [Gpa]
PLGA sin reforzante	0,485319
PLGA reforzado con 1% Hidroxiapatita	0,501278
PLGA reforzado con 5% Hidróxido de magnesio	0,683672
PLGA reforzado con 2% Hidróxido de magnesio	0,708846
PLGA reforzado con 1% Hidróxido de magnesio	0,728232
PLGA reforzado con 1% Fosfato amorfo de calcio y magnesio	0,731333
PLGA reforzado con 2% Fosfato amorfo de calcio y magnesio	0,735500
PLGA reforzado con 5% Fosfato amorfo de calcio y magnesio	0,790079
PLGA reforzado con 1% Fosfato amorfo de magnesio	0,812154
PLGA reforzado con 5% Hidroxiapatita	1,012650
PLGA reforzado con 2% Fosfato amorfo de magnesio	1,051770
PLGA reforzado con 5% Óxido de magnesio	1,102530
PLGA reforzado con 2% Hidroxiapatita	1,109920
PLGA reforzado con 1% Óxido de magnesio	1,121200
PLGA reforzado con 5% Fosfato amorfo de magnesio	1,127430
PLGA reforzado con 5% Óxido de magnesio	1,336580

Tabla 3. Resultados de la prueba por medición de Microscopía de Fuerza Atómica de la dureza promedio en diferentes posibles materiales del stent (1).

Haciendo referencia a la Tabla 2, la mayor dureza la presentó el material reforzado con 5%

de óxido de magnesio, seguido del fosfato amorfo de magnesio al 5%. Se encuentran siete ensayos con un valor de dureza promedio mayor a 1 GPa, correspondientes a los materiales reforzados con nanopartículas al 2% y 5% de hidroxiapatita, 2% y 5% de fosfato amorfo de magnesio, 1%, 2% y 5% óxido de magnesio, respectivamente.

5

Rugosidad

En relación con las anteriores pruebas presentadas de módulo de Young y dureza, las condiciones superficiales pueden tener efectos significativos en sus resultados, lo que provoca que los valores de dureza y de módulo de Young promedio aumenten o disminuyan según la profundidad de extracción. Por ejemplo, cuando una punta de penetración entra en contacto con una superficie rugosa, los contactos iniciales pueden ser con asperezas. Si este contacto inicial es reconocido como la "superficie" por el instrumento de prueba, los resultados de dureza y modulo elástico pueden ser equivocados. Por lo tanto, la medida de la rugosidad en las medidas de las propiedades mecánicas será directamente proporcional a los errores en las medidas, es decir, a mayores rugosidades mayor la probabilidad de un error en la medida de las propiedades mecánicas. Por ende, las superficies que mostraron menores rugosidades proporcionarán valores más confiables de dureza y módulo de Young, y por ello se hace un análisis estadístico en un área de la muestra para garantizar y disminuir los errores de los valores de la prueba.

20

De acuerdo con lo anterior se realizaron muestras de rugosidad siguiendo las normas estándar ISO 4287, empleando un análisis en una línea de 3 mm por un tiempo de 15 segundos. A cada muestra se le hicieron 3 mediciones en diferentes lugares con un tiempo de escaneo de 15 segundos. Cada muestra empleada tenía un área de 10 mm². Con estas medidas se quería confirmar la influencia de las nanopartículas en las condiciones superficiales del polímero.

Además, teniendo en cuenta que el sistema de fabricación de las muestras genera dos caras, una expuesta al aire que es por donde se da la evaporación del solvente y otra expuesta al vidrio que es el soporte o molde en el que se fabricaron las probetas, se caracterizó por ambos lados para ver si existía una diferencia significativa entre ambas caras. La comparación de las propiedades en ambas caras se realizó para descartar la migración de las partículas hacia alguna de las caras y así garantizar un comportamiento homogéneo del material.

35

En la FIG. 2 se observan cuál de las nanopartículas generó una menor rugosidad al ser embebidas dentro del PLGA. Las adiciones de nanopartículas cambian o afectan la rugosidad, ya sea que la disminuya o aumente dependiendo de la nanopartícula. Por otra parte, no hay una diferencia significativa entre las caras que permita indicar sedimentación o migración de las nanopartículas hacia alguna de ellas. La adición de un 1% de las cinco

40

nanopartículas evaluadas disminuye la rugosidad, donde la rugosidad promedio para la cara expuesta al aire fue de 1,788 μm y de la expuesta al vidrio de 1,776 μm , valores menores a los encontrados en la muestra sin reforzamiento de nanopartículas que presentó una rugosidad de 2,925 μm en la cara expuesta al aire y 2,577 μm en la cara expuesta al vidrio.

5

Haciendo referencia nuevamente a la FIG. 2 para las probetas reforzadas con hidroxiapatita, fosfato amorfo de magnesio y fosfato amorfo de calcio y magnesio al 2% la rugosidad disminuyó respecto al PLGA sin reforzar, mientras que para las probetas fabricadas con 2% de óxido e hidróxido de magnesio la rugosidad aumentó. La rugosidad más alta, se logró con la adición de 5% de nanopartículas de óxido de magnesio, mientras que la menor fue con 2% de fosfato amorfo de magnesio. El promedio de todas las rugosidades obtenidas con las nanopartículas para la cara expuesta al aire fue de 2,792 μm y la rugosidad promedio para la cara expuesta al vidrio fue de 2,865 μm . Las partículas de fosfato amorfo de magnesio son las únicas que disminuyen la rugosidad a medida que aumenta el porcentaje adicionado de las nanopartículas. De forma opuesta al fosfato amorfo de magnesio las nanopartículas de óxido e hidróxido de magnesio incrementan la rugosidad a medida que se incrementa la dosificación.

De acuerdo a las pruebas mencionadas anteriormente relacionadas con el módulo de Young, la dureza y la rugosidad, se considera que un incremento significativo en el módulo de Young indica que el material es más rígido, lo cual indica mayor resistencia a las deformaciones elásticas, es decir, mayor capacidad para soportar esfuerzos sin adquirir grandes deformaciones, lo cual es preferible para la fabricación del stent (1) de la presente divulgación. Además, se busca que las partículas adicionadas sirvan como reforzante que permita una mejora significativa de las propiedades mecánicas del material del stent (1) con la menor adición, afectando lo menos posible otras propiedades de dicho material del stent (1) como su bioabsorción o biocompatibilidad.

Por su parte, la dureza del material, la cual indica la resistencia al rayado o penetración, también debe ser tomada en cuenta para la elección de las partículas reforzantes. Las formas alargadas favorecen el refuerzo de los materiales respecto a otras partículas con relaciones de aspecto más bajas o cercanas a uno. Por otra parte, las partículas más cristalinas tardan mayor tiempo en bioabsorberse.

35 ***Conclusiones según las pruebas***

En una realización del stent (1) y de acuerdo a las consideraciones anteriores y los resultados obtenidos en las pruebas de AFM, se considera que las partículas con mejor desempeño general como reforzantes son la hidroxiapatita (HA) y el fosfato amorfo de magnesio (AMP). Particularmente, cuando se adiciona un 2% de fosfato amorfo de magnesio (AMP) al PLGA el módulo de Young promedio aumenta en un 59,51% y la

40

5 dureza del material es 116,9% mayor que el PLAG sin reforzante.

Además, el proceso de síntesis del fosfato amorfo de magnesio (AMP) es más sencillo porque solo requiere síntesis por microondas por 5 minutos, mientras que la síntesis de
5 otras partículas como la hidroxiapatita requieren 30 minutos de irradiación en microondas y posteriormente requieren un proceso de calcinación. De igual forma la producción del hidróxido de magnesio requiere un proceso de formación del gel que tarda al menos 12 horas y para convertir el hidróxido de magnesio en óxido de magnesio se requiere también un proceso de calcinación.

10 Por otro lado, la bioabsorbibilidad del fosfato amorfo de magnesio (AMP) es mejor que la de las demás partículas por su morfología. Adicionalmente, el fosfato amorfo de magnesio (AMP) se incorpora fácilmente en el PLGA sin presentar aglomeraciones de las partículas reforzantes.

15 **EJEMPLO 7-Pruebas del Entrecruzamiento**

Para conocer el efecto del entrecruzamiento en el recubrimiento, se realizaron pruebas de hinchamiento y degradación sobre recubrimientos de PVA con entrecruzamiento de
20 glutaraldehído-etanol y sin entrecruzamiento. El recubrimiento sin entrecruzar se hincha a mayor velocidad y en menor tiempo, también logra un porcentaje de hinchamiento mayor que el recubrimiento entrecruzado, se observó un rápido hinchamiento del recubrimiento sin entrecruzar mientras que los recubrimientos con entrecruzamiento solo se hidrataron.

25 El recubrimiento sin entrecruzamiento comienza a degradarse antes de los siete minutos donde el porcentaje de hinchamiento y degradación comienza a disminuir a 403%, luego a los 15 minutos a 349% y a los 30 minutos al 32%. Por su parte el recubrimiento entrecruzado presenta un valor de hinchamiento y degradación creciente entre el tiempo cero y los 30 minutos, indicando que el material durante este tiempo no se ha degradado.

30 La muestra sin entrecruzar se degradó completamente para el séptimo día, mientras que el recubrimiento con entrecruzamiento logra un valor máximo de hinchamiento de 457% para el día 15 y posteriormente este comienza a disminuir hasta un 133% para el día 30 asociado a que el recubrimiento inicia su proceso de degradación.

35 El recubrimiento libera el medicamento mediante dos fenómenos, uno inicial asociado a la difusión mientras el sistema no se ha comenzado a degradar y otro asociado a la erosión o degradación del sistema, lo cual se podrá verificar con la prueba de liberación la cual
40 permitirá identificar el aporte de cada uno de estos fenómenos a la liberación del medicamento.

Haciendo referencia a la FIG.5, se muestra una micrografía tomada con la técnica microscopio electrónico de barrido (Scanning Electron Microscope, SEM) a 5000 aumentos de modalidad del recubrimiento que consiste en una matriz de PVA al 13% p/v con nanocápsulas de PLGA cargadas con Paclitaxel.

En la FIG. 5 se identifica que las fibras obtenidas no presentan “beads” o puntos donde la fibra se ensanche y aloje una alta concentración de nanopartículas, lo cual no es deseable si se busca una distribución lo más uniforme de las nanocápsulas y por ende del agente terapéutico dentro de las fibras. Las fibras observadas en la FIG.5 presentan una morfología adecuada para el recubrimiento del stent (1). En este ejemplo, el uso de Poloxamer 407 como surfactante en la solución que contiene nanocápsulas, ayuda a disminuir la tensión superficial de dicha solución de PVA a electrohilar. Lo anterior disminuye la aparición de “beads” o puntos de engrosamientos en las fibras electrohiladas del recubrimiento final.

Haciendo referencia a la FIG.6 y en un ejemplo de la invención se observan las fibras de PVA 13 %p/v con nanocápsulas de PLGA cargadas con paclitaxel que se entrecruzan por medio de glutaraldehído al 25%.

En una realización del stent (1) el material del recubrimiento puede ser un filamento de PVA con un diámetro entre 100 nm y 500 nm.

REIVINDICACIONES

1. Un stent que comprende:
 - un material seleccionado entre un material biocompatible, un material bioabsorbible, y combinaciones de los mismos; y
 - partículas seleccionadas entre partículas amorfas biocompatibles, partículas amorfas bioabsorbibles y combinaciones de las mismas.
2. El stent de la Reivindicación 1, que además tiene un recubrimiento que comprende:
 - un material seleccionado entre un material biocompatible, un material bioabsorbible, y combinaciones de los mismos;
 - nanocápsulas; y
 - un agente terapéutico encapsulado en las nanocápsulas.
3. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 y 2, donde el material del stent se selecciona del grupo que incluye ácido glicólico, ácido láctico, ácido láctico-co-glicólico, ácido poliláctico-co-glicólico, policaprolactona, quitosano y combinaciones de las anteriores.
4. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde las partículas amorfas se seleccionan del grupo de fosfato amorfo de magnesio, fosfato amorfo de calcio y magnesio, hidroxiapatita, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio y mezclas de los anteriores.
5. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, donde el material del stent es ácido poliláctico-co-glicólico y el material de las partículas es fosfato amorfo de magnesio.
6. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 5, donde el material del recubrimiento se selecciona del grupo de cisplatino, colágeno, alcohol polivinílico (PVA), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), y mezclas de los anteriores.
7. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 6, donde las nanocápsulas se seleccionan del grupo de ácido glicólico, ácido láctico, ácido láctico-co-glicólico, ácido poliláctico-co-glicólico, policaprolactona, quitosano y mezclas de las anteriores.

8. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 7, donde el material del recubrimiento es alcohol polivinílico y el material de las nanocápsulas es ácido glicólico.
9. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde el diámetro de esfera representativa de las partículas es entre 1 nm y 1 µm.
10. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 9, donde el material del recubrimiento es un filamento de alcohol polivinílico con un diámetro de 100 nm a 500 nm.
11. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 10, donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que incluye agentes antiproliferativos, agentes antitrombóticos, agentes anticoagulantes, agentes antiinflamatorios, agentes antineoplásicos, agentes antiplaquetarios, agentes antifibrosis, antimitóticos, agentes, agentes antibióticos, agentes antialérgicos, agentes antioxidantes, agentes quimioterapéuticos, agentes cistostáticos, inhibidores de la migración celular, inmunosupresores, y combinaciones de los mismos.
12. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 11, donde el agente terapéutico se selecciona del grupo que incluye Mitomicina, Vincristina, Paclitaxel y Curcumina.
13. El stent de la Reivindicación 12, donde el agente terapéutico es un agente antiproliferativo seleccionado entre Paclitaxel, Curcumina y combinaciones de los mismos.
14. El stent de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 a 13, donde el recubrimiento tiene una concentración de agente terapéutico de 50 µg/cm² a 150 µg/cm².

RESUMEN

La presente divulgación se relaciona con varias modalidades de un stent. Por ejemplo, la presente divulgación describe un stent que comprende un material seleccionado entre un material biocompatible, un material bioabsorbible, y combinaciones de los mismos; y partículas seleccionadas entre partículas amorfas biocompatibles, partículas amorfas bioabsorbibles y combinaciones de las mismas.

También el stent puede incluir un recubrimiento de un material seleccionado entre un material biocompatible, un material bioabsorbible, y combinaciones de los mismos; nanocápsulas y un agente terapéutico encapsulado en las nanocápsulas.

El stent de aquí divulgado permite sostener las paredes de una vía respiratoria o un vaso sanguíneo, al tiempo que suministra de manera controlada el agente terapéutico a dicha vía respiratoria o vaso sanguíneo para prevenir, curar, aliviar o reparar los síntomas de una enfermedad.

FIGURAS

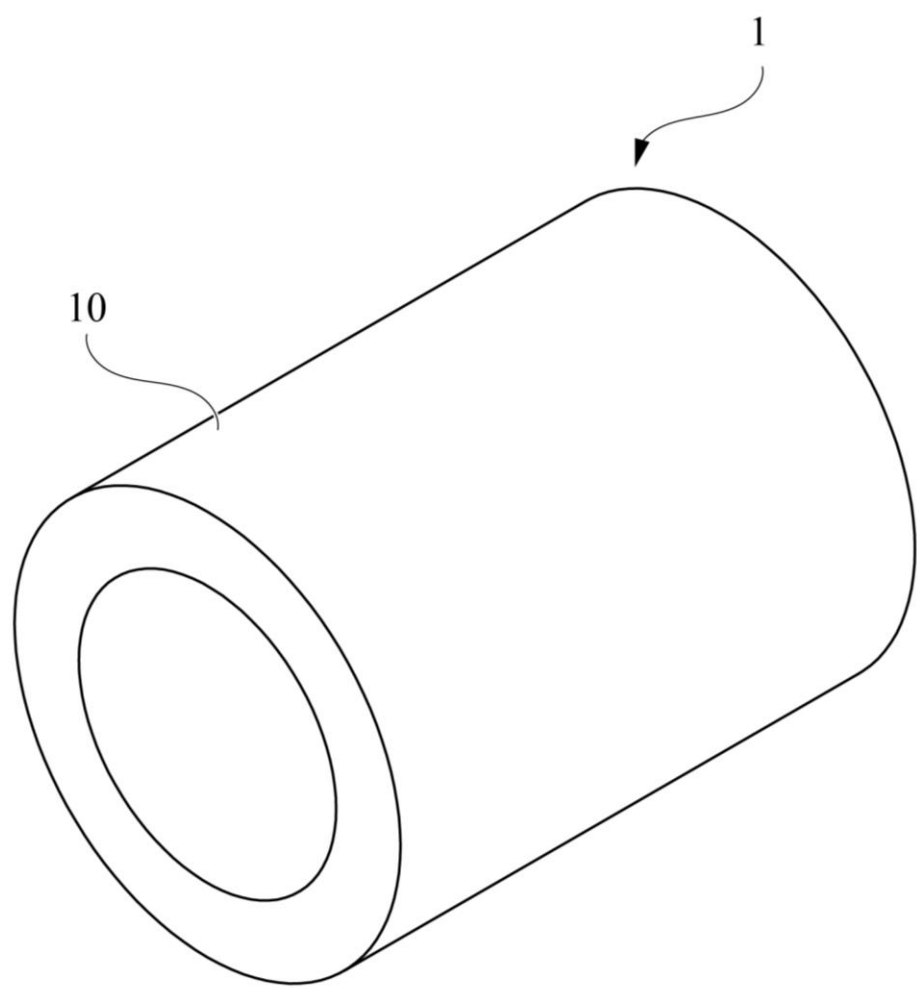


FIG. 1

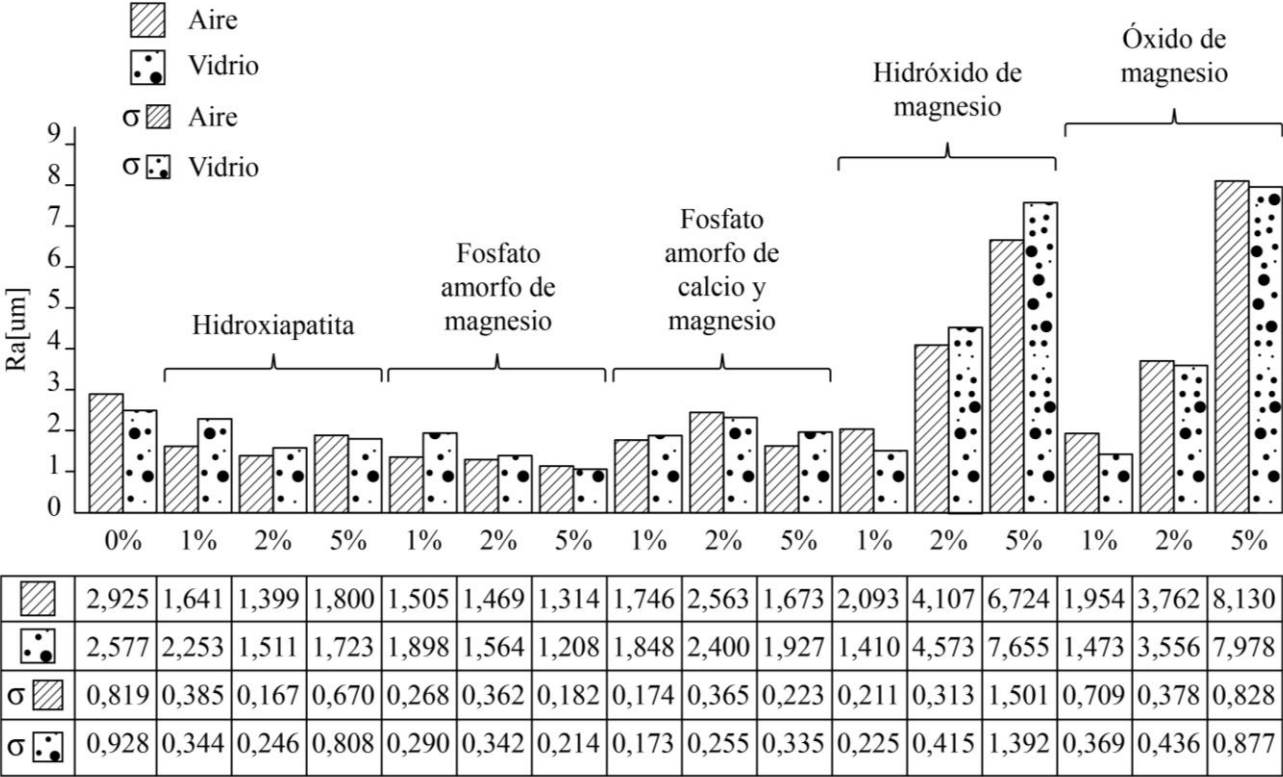


FIG. 2

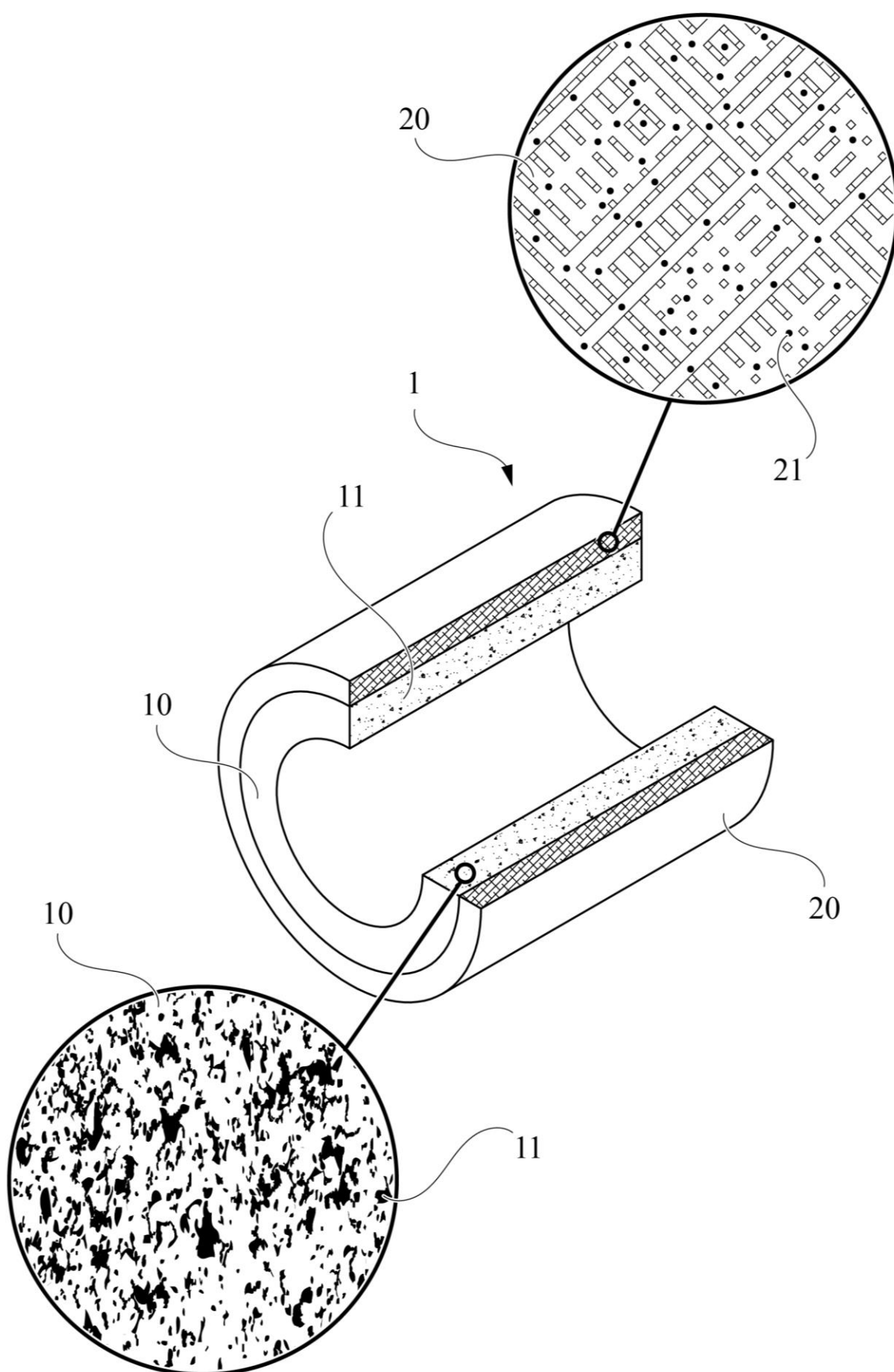


FIG. 3

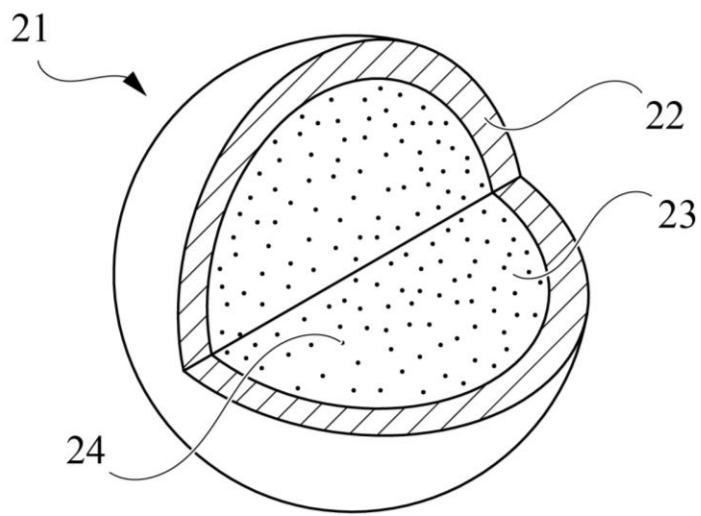


FIG. 4A

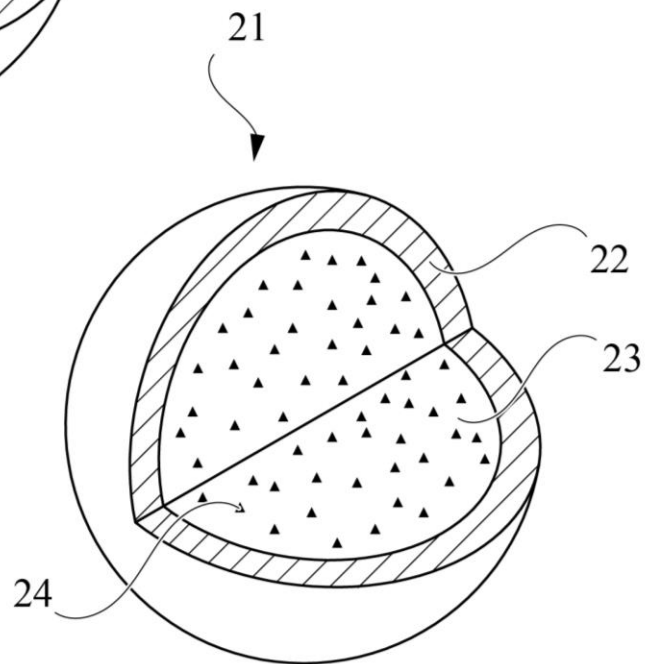


FIG. 4B

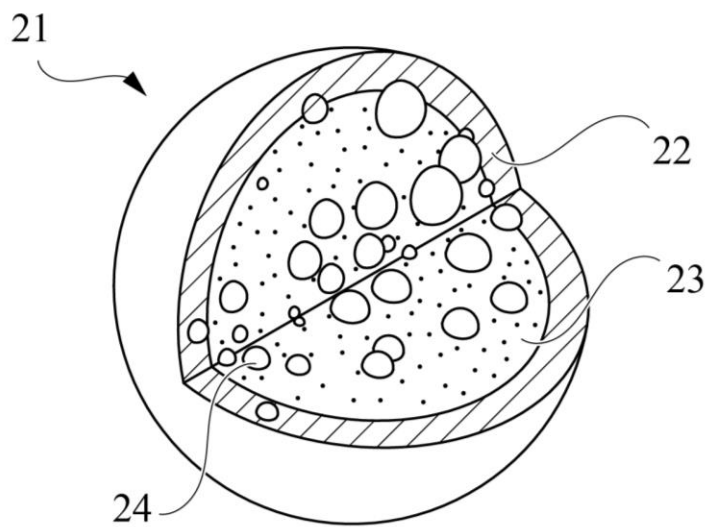
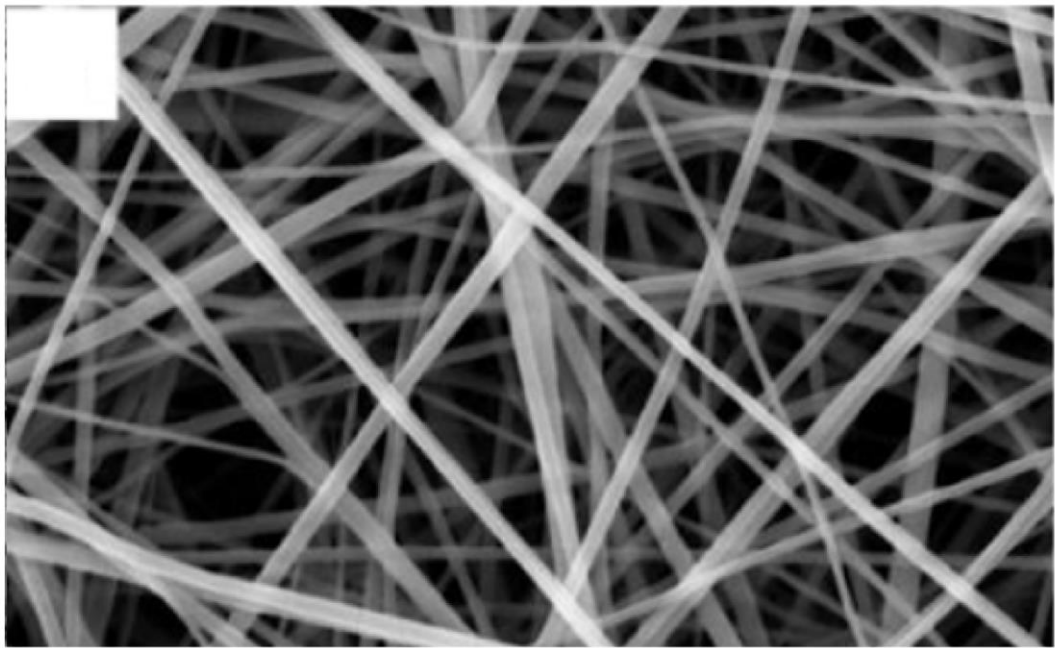


FIG. 4C

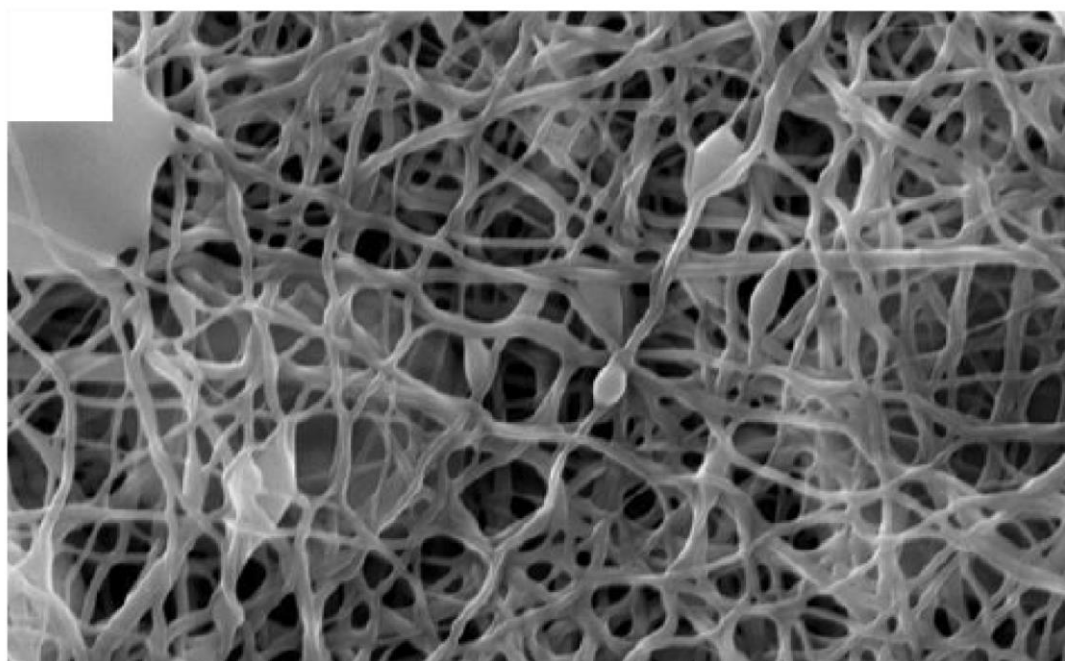
FIG. 4



————— 5 μm

High-vac. SED PC- std. 15 kV x 5000 9/14/2018 005067
UPB

FIG. 5



High-vac. SED PC- std. 15 kV x 5000 9/4/2018 004758
UPB

FIG. 6

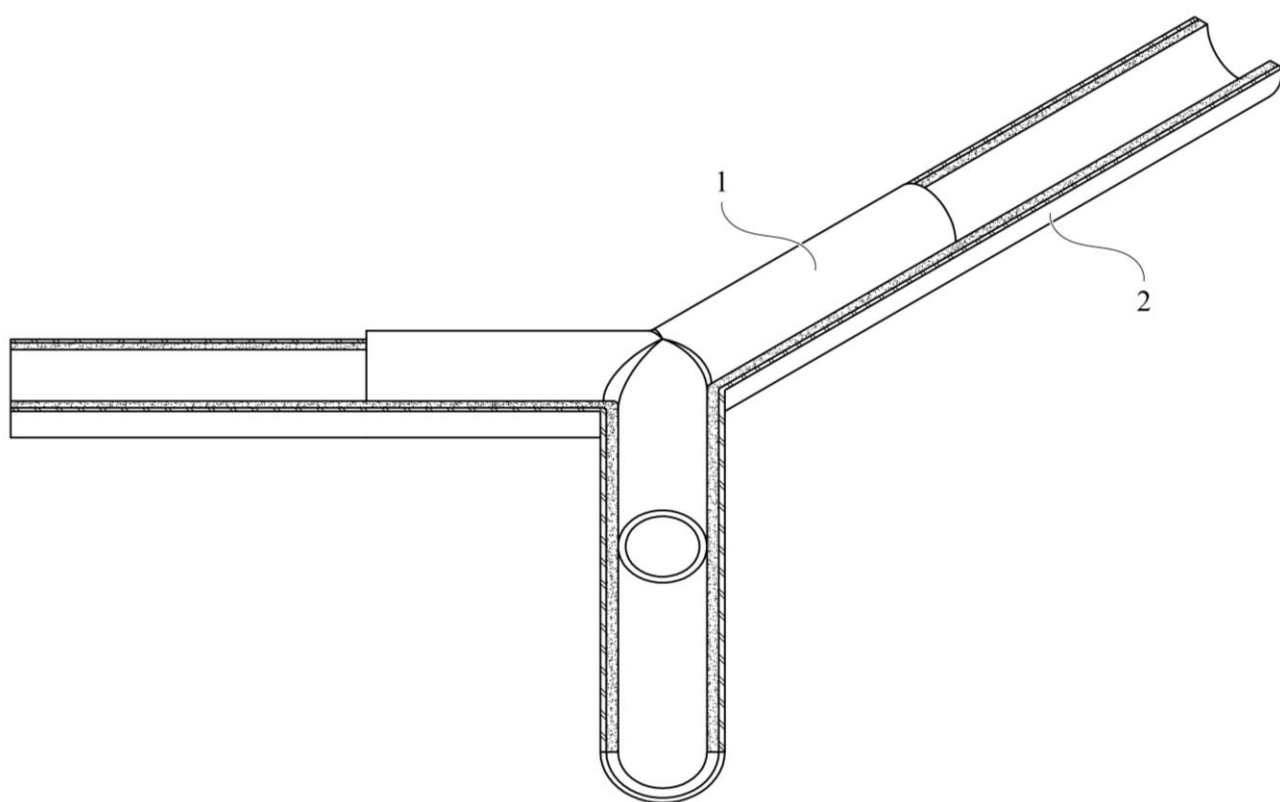


FIG. 7