

NANOPARTÍCULAS HÍBRIDAS DE POLÍMEROS LIPÍDICOS

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se relaciona con nanopartículas híbridas de polímeros lipídicos y con una composición farmacéutica que contiene nanopartículas híbridas de polímeros lipídicos junto con un método para preparar tales nanopartículas y composiciones que contienen nanopartículas. Específicamente, la invención se relaciona con nanopartículas para composiciones farmacéuticas, y composiciones de recubrimiento para dispositivos médicos, suministro de fármacos, y diagnóstico.

ANTECEDENTES

El sistema de suministro de fármacos a base de nanopartículas proporciona múltiples beneficios sobre los sistemas convencionales de suministro de fármacos. Los principales beneficios son el control sobre la liberación del fármaco en el tejido, una mayor transferencia de fármaco para una cantidad particular de fármaco usada en el sistema de suministro de fármacos, una retención del fármaco más prolongada en las nanopartículas que a su vez aumenta el

suministro de fármaco a los tejidos y una menor eliminación del fármaco en los fluidos biológicos. Los polímeros biodegradables son la opción preferida para usarse como un material base para preparar nanopartículas para dispositivos médicos implantables. No solo ayudan a controlar la liberación del fármaco, sino que salen del cuerpo del ser vivo después de un período de tiempo después de la degradación. Los lípidos ayudan en la formación de micelas que es una base para formar las nanopartículas y también ayudan a estabilizar las dispersiones en el proceso de formación de nanopartículas.

La presente descripción se enfoca en la utilización de propiedades de lípidos y polímeros biodegradables y en desarrollar nanopartículas híbridas de polímero lipídico únicas para superar algunos desafíos del suministro de fármaco relacionados con el control de liberación de fármaco, la retención de fármaco y la pérdida de fármaco durante la tracción. Por lo tanto, es un objetivo de esta invención proporcionar nanopartículas híbridas de polímero lipídico que logren la liberación controlada del fármaco durante un período de tiempo más largo, una pérdida de fármaco reducida debido al flujo sanguíneo, una mayor transferencia de fármacos y retención en los tejidos biológicos después de la aplicación.

También, otro objetivo de esta invención es proporcionar un método para preparar nanopartículas híbridas de polímero lipídico anteriormente mencionadas y composiciones que tengan las propiedades mencionadas anteriormente.

Los aspectos anteriores se ilustran además en las figuras y se describen en la descripción correspondiente a continuación. Debe observarse que la descripción y las figuras simplemente ilustran principios de la presente invención. Por lo tanto, diversas disposiciones que abarcan los principios de la presente invención, aunque no se describen o muestran explícitamente en la presente, pueden idearse a partir de la descripción y se incluyen dentro de su alcance.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS ADJUNTAS

La descripción detallada se describe con referencia a las figuras adjuntas.

La Figura 1 ilustra un diagrama esquemático de un agente farmacéutico que porta nanopartícula híbrida de polímero lipídico, de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

La Figura 2 ilustra un perfil de liberación de fármaco in vitro de nanopartículas híbridas de polímero

lipídico que comprenden un agente farmacéutico, de acuerdo con una modalidad de la presente invención.

La Figura 3 ilustra un perfil de transferencia y retención de fármacos ex-vivo de un agente farmacéutico que porta, dos nanopartículas híbridas de polímero lipídico diferentes en tejido a lo largo de 24 horas de duración, de acuerdo con dos modalidades de la presente invención.

La Figura 4 ilustra un perfil de transferencia y retención de fármacos ex-vivo de un agente farmacéutico que porta nanopartículas híbridas de polímero lipídico que contienen composición de recubrimiento en tejido a lo largo de 72 horas de duración, de acuerdo con una modalidad de la presente invención y su comparación con un perfil similar del producto de un competidor (disponible comercialmente).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente descripción junto con las figuras descritas explican las modalidades presentadas, pero no pretenden ser las únicas modalidades construidas a partir de la descripción. La descripción expone la aplicación o utilidad de las modalidades y la secuencia de etapas para lograr las modalidades. La misma aplicación o utilidad y secuencia de etapas pueden ser adoptadas por diferentes modalidades.

Como se describe en la presente, cualquier rango de concentración, rango porcentual, rango de relación o rango de entero debe entenderse que incluye el valor de cualquier entero dentro del rango mencionado y, cuando sea apropiado, fracciones de este (tal como una décima y una centésima de un entero), a menos que se indique de cualquier otra manera.

Como se usa en la presente, el término "agente farmacéutico" se refiere a cualquier compuesto biológicamente activo o una molécula de fármaco que pueda usarse en la formulación o una composición que sea adecuada para la administración en mamíferos que incluye seres humanos.

Como se usa en la presente, el término "nanopartícula" se refiere a una nanopartícula híbrida de polímero lipídico con una estructura nanométrica en la que al menos una o más dimensiones (longitud, ancho, o grosor) de la

nanopartícula está en el rango de tamaño nanométrica. Las nanopartículas pueden ser de cualquier forma tal como esféricas, ovaladas, en forma de disco, cilíndricas o hexagonales.

De acuerdo con la presente invención y como se usa en la presente, el término "excipiente primario" se refiere al área periférica basada en fosfolípidos en la estructura de la nanopartícula donde el agente farmacéutico se acumula densamente en el rango de 51 % en peso a 99 % en peso del agente farmacéutico total, específicamente en el rango de 70 % en peso a 97 % en peso del agente farmacéutico total y más específicamente, en el rango de 80 % en peso a 95 % en peso del agente farmacéutico total.

De acuerdo con la presente invención y como se usa en la presente, el término "excipiente secundario" se refiere al área del núcleo polimérico biodegradable en la estructura de la nanopartícula donde la cantidad del agente farmacéutico es menor en comparación con el excipiente primario.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, una nanopartícula es una micela que comprende una cubierta lipídica que encierra un núcleo polimérico, en donde la cubierta lipídica comprende al menos un lípido anfifílico, y el núcleo polimérico comprende al menos un polímero biodegradable, al menos un agente farmacéutico y,

opcionalmente, al menos un surfactante. Además, los lípidos pueden unirse con entidades funcionalizadas que contienen grupos funcionales orgánicos, específicamente funcionalizados con polietilenglicol (PEG). El núcleo polimérico tiene polímero biodegradable distribuido uniformemente. Sin embargo, el agente farmacéutico puede o no estar uniformemente dispersado en la matriz polimérica biodegradable.

Las nanopartículas de acuerdo con la presente descripción se diseñan para almacenar la mayor parte o mayor porcentaje en peso del agente farmacéutico en la periferia de la nanopartícula, específicamente en el lado interior de la periferia. El agente farmacéutico se almacena densamente más cerca de la periferia y su concentración disminuye en la dirección del centro de la nanopartícula. Por lo tanto, comparativamente, una parte o porcentaje en peso menor del agente farmacéutico esté presente hacia el centro del núcleo o distribuido en el núcleo polimérico biodegradable principal. Por lo tanto, en la exposición de tales nanopartículas a un tejido, el agente farmacéutico atrapado o concentrado en la periferia de la nanopartícula se vuelve primario y una fuente fácilmente disponible del agente farmacéutico. Por lo tanto, la periferia, específicamente la periferia interior, de las nanopartículas se convierte en la parte excipiente primaria en la nanopartícula mientras que

el núcleo polimérico que contiene parte minoritaria del agente farmacéutico se convierte en la parte excipiente secundaria en la nanopartícula. Este diseño de nanopartículas se logra usando una combinación de solvente y antisolvente para un agente farmacéutico específico, junto con otras materias primas básicas, mientras se forman las nanopartículas. También, la naturaleza hidrofóbica, lipófila del agente farmacéutico se utiliza en el diseño de tales nanopartículas.

De acuerdo con la presente invención, la cubierta lipídica de la nanopartícula comprende al menos un lípido anfifílico seleccionado de, pero no se limita a, fosfolípidos, conjugado lípido-polietilenglicol, colesterol, fosfolípidos PEGilados, lípidos catiónicos, fosfolípidos de soya, fosfolípidos de huevo, lecitina, colesterol DC, colesterol químicamente modificado, colesterol conjugado de colesterol o una combinación de estos.

De acuerdo con la presente invención, el núcleo micelar de la nanopartícula comprende al menos un polímero biodegradable seleccionado de, pero no se limita a, polímeros de L-lactida, glicolida o combinaciones de estos, poli(L-lactida-co-caprolactona) (PLCL), poli dl lactida (PDLA), poli dl lactida-co-glicolida (PLGA), poli dl lactida-co-caprolactona (PLLCL), poli(hidroxibutirato), poliortoésteres,

poli anhídridos, poli(ácido glicólico), poli(glicolida), poli(ácido L-láctico), poli(L-lactida), poli(D-ácido láctico), poli(D- lactida), poli(caprolactona), poli(carbonato de trimetileno), amida de poliéster, poliésteres, poliolefinas, policarbonatos, polioximetilenos, poliimidas, poliéteres, y copolímeros y combinación de estos.

De acuerdo con la presente invención, para polímero biodegradable, un solvente que tiene un valor de parámetro de solubilidad de Hansen en el rango de 18 a 25 y el solvente se selecciona de, pero no se limita a, acetona, acetonitrilo, tetrahidrofurano, nitrometano, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo.

De acuerdo con la presente invención, para polímero biodegradable, un antisolvente que tiene un valor de parámetro de solubilidad de Hansen que no debería estar en el rango de 18-25 y el antisolvente se selecciona de, pero no se limita a, metanol, etanol, alcohol alílico, etanolamina, hexano, heptano, ciclohexano, 1-octanol, pentano, xileno. Específicamente, el valor del parámetro de solubilidad de Hansen del antisolvente está en el rango de 10-15 o en el rango de 25-40. Más específicamente, el valor del parámetro de solubilidad de Hansen del solvente está en el rango de 25-40. Además, una relación porcentual en volumen de solvente y mezcla antisolvente varía en el rango de 0,01 a 3,5.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, el agente farmacéutico se selecciona de, pero no se limita a, fármaco anticancerígeno, fármaco antiproliferación, fármacos antirrestenosis, agentes neurolíticos, sales de amonio cuaternario, bloqueadores de canales de sodio, anestésicos, aminoácidos, aminos, bloqueadores de los canales de calcio, diuréticos, constrictores de Vasa vasorum, sustancias químicas neurotransmisores, veneno, agentes esclerosantes, agentes de crecimiento antinervioso, aminoesteroides, neurotoxinas, antitrombóticos, antioxidantes, anticoagulantes, agentes antiplaquetarios, trombolíticos, antiproliferativos, antiinflamatorios, antimitóticos, antimicrobianos, antirrestenosis, inhibidores de células del músculo liso, antibióticos, agentes fibrinolíticos, inmunosupresores, antiangiogénicos, antirestenóticos antineoplásicos, antimigratorios, antigénicos o combinaciones de estos. Más específicamente, los ejemplos del agente farmacéutico incluyen, pero no se limitan a, everolimus, sirolimus, pimecrolimus, tacrolimus, zotarolimus, biolimus, paclitaxel, rapamicina y combinación de estos.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, el diámetro de la nanopartícula de la presente invención está en el rango de aproximadamente 10 nm a

aproximadamente 950 nm, preferentemente de aproximadamente 100 nm a aproximadamente 900 nm, con mayor preferencia de aproximadamente 200 nm a aproximadamente 800 nm.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, la relación de polímero biodegradable al agente farmacéutico está en el rango de 90:10 a 10:90.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, la relación de moléculas a base de fosfolípidos al agente farmacéutico está en el rango de 90:10 a 10:90.

Un aspecto de la presente descripción es proporcionar una nanopartícula híbrida de polímero lipídico, en donde el agente farmacéutico no se dispersa uniformemente en el núcleo polimérico de la micela sino que se acumula en su periferia. Específicamente, las moléculas del agente farmacéutico se concentran en la estructura de cubierta de las nanopartículas, sobre y en las proximidades de la periferia interior de la cubierta. Por lo tanto la cubierta a base de lípidos y el área interior proximal se convierte en una parte excipiente primaria de la nanopartícula y el núcleo que contiene el polímero biodegradable se convierte en una parte excipiente secundaria de la nanopartícula. La estructura de cubierta se elabora de las moléculas lipídicas, ya sea de un tipo o una mezcla de diferentes tipos de lípidos. Solo una pequeña cantidad del agente farmacéutico se dispersa en el

núcleo polimérico biodegradable principal. Las micelas se crean mezclando la fase líquida orgánica y la fase acuosa en presencia de surfactantes mientras que la distribución de un compuesto particular entre estas dos fases puede controlarse usando su solubilidad en estas dos fases. Además, la naturaleza hidrofóbica del agente farmacéutico y su interacción con el polímero biodegradable y los lípidos, resultan en la concentración del agente farmacéutico cerca de la periferia de la nanopartícula. Además, los surfactantes añadidos, la velocidad de mezcla y el tiempo de mezcla son otras variables que pueden decidir el grado de formación de nanopartículas y la distribución del tamaño de las nanopartículas.

Además, como se describió anteriormente, una cuidadosa selección de los solventes (solvente y antisolvente) y surfactantes es fundamental para controlar el movimiento del agente farmacéutico y el área de acumulación del agente farmacéutico en nanopartículas de un sistema de suministro de fármacos. Esta área de movimiento y acumulación en las nanopartículas decide el perfil de liberación del fármaco del sistema de suministro de fármacos.

De acuerdo con otra modalidad de la presente descripción, se seleccionan principalmente solventes orgánicos, no acuosos que tienen diferentes solubilidades, o de diferentes

parámetros de solubilidad de Hansen, para polímero biodegradable, agente farmacéutico y fosfolípidos. Además, los fosfolípidos actúan como surfactantes en este sistema y los fosfolípidos proporcionan estabilidad a las nanopartículas o micelas y evitan su agregación durante la preparación así como el almacenamiento para mantener su caracterización como nanopartículas. La diferencia de solubilidad entre los solventes desvía el movimiento de la molécula del agente farmacéutico hacia las micelas en la matriz polimérica biodegradable, pero la naturaleza lipofílica del agente farmacéutico las impulsa hacia las moléculas de fosfolípidos que también tienen una afinidad hacia el agente farmacéutico hidrófobo. Por lo tanto el solvente-antisolvente seleccionado interactúe con esta doble afinidad, e impulsan la mayor parte del agente farmacéutico hacia la periferia donde el agente farmacéutico se concentra cerca de las moléculas de fosfolípidos que están formando la periferia de las micelas o nanopartículas, y una cantidad menor del agente farmacéutico permanece dentro de la micela y distribuida en el núcleo polimérico biodegradable.

Además, en el proceso de preparación de las nanopartículas, la porción hidrofílica del surfactante formador de micelas está hacia el lado exterior de la periferia de la nanopartícula. Durante la formación de la

nanopartícula y acumulación del agente farmacéutico cerca de las moléculas de fosfolípidos, la mayoría del agente farmacéutico acumulado se adhiere a los fosfolípidos y se acumula en el lado interior de la periferia de la nanopartícula que se forma por los fosfolípidos. En algunas variantes, los fosfolípidos se funcionalizan mediante una cadena de hidrocarburos que contiene compuestos hidrófilos, p. ej., fosfolípidos PEGilados. En tales casos, las cadenas de PEG, siendo de naturaleza hidrofílica, también están situadas en la periferia exterior de la nanopartícula. Opcionalmente, estas cadenas de hidrocarburos también pueden contener el agente farmacéutico en menor cantidad debido a las fuerzas físicas de adhesión entre las moléculas del agente farmacéutico y las cadenas de hidrocarburo. Además, durante el proceso de formación de nanopartículas, algo del agente farmacéutico no queda atrapado dentro de las nanopartículas y permanece en el sistema como agente farmacéutico libre. En la eliminación del solvente o al separar las nanopartículas formadas del medio de proceso, una fracción del agente farmacéutico libre permanece presente sobre o entre las nanopartículas. También pueden usarse fosfolípidos no iónicos, fosfolípidos aniónicos, fosfolípidos catiónicos, fosfolípidos zwitteriónicos o una combinación de

estos en la preparación de las nanopartículas de acuerdo con la presente descripción.

Al exponer tales nanopartículas a tejidos biológicos, la naturaleza hidrofílica y lipófila combinada de los fosfolípidos en el lado exterior de la periferia ayuda a adherir las nanopartículas con el límite de tejido y penetrar fácilmente en el límite de tejido. Debido a la compatibilidad mejorada entre la nanopartícula y el tejido, una buena cantidad del agente farmacéutico se transfiere al tejido y se retiene dentro del tejido. Al exponerse las nanopartículas al tejido, se produce una ráfaga inicial de liberación del agente farmacéutico que dura casi un día. Esta ráfaga inicial del agente farmacéutico resulta debido al agente farmacéutico presente entre las nanopartículas como moléculas de agente farmacéutico libre del proceso de fabricación y/o debido al agente farmacéutico adherido de manera suelta a la periferia exterior de la nanopartícula. La liberación del agente farmacéutico para los próximos días es más lenta y de manera controlada. Esta liberación se controla debido a la adhesión entre el agente farmacéutico y el límite a base de fosfolípidos de la nanopartícula. Esta liberación controlada continúa durante 5 a 7 días. Por lo tanto a partir del tiempo de exposición, las dos primeras fases juntas se completan en 6 a 8 días desde el tiempo de exposición. Después de la

liberación controlada, se observa una liberación sostenida del agente farmacéutico durante los siguientes 18-22 días. El perfil de liberación sostenida ocurre una vez que el agente farmacéutico que contiene núcleo polimérico biodegradable se expone al tejido.

Por lo tanto, las nanopartículas de acuerdo con esta descripción, permiten una liberación controlada de agente farmacéutico y después una liberación sostenida de agente farmacéutico. La composición límite de nanopartículas aumenta la transferencia del agente farmacéutico en el tejido y una retención más prolongada del agente farmacéutico en los tejidos. Este novedoso sistema de suministro de agentes farmacéuticos a base de nanopartículas de la presente invención proporciona una liberación sostenida de agente farmacéutico con menor carga de polímero en comparación con los sistemas convencionales de suministro de agentes farmacéuticos basados en matriz polimérica. En la presente invención, las nanopartículas formuladas muestran un perfil de liberación controlada en los pocos días iniciales y un perfil de liberación sostenida posteriormente. El perfil de liberación controlada se produce debido al agente farmacéutico encapsulado y acumulado cerca de la periferia interior de las nanopartículas. El perfil de liberación sostenida ocurre debido

al agente farmacéutico disperso en el núcleo polimérico de las nanopartículas.

En una modalidad, los fosfolípidos usados en la preparación de las nanopartículas se funcionalizan mediante cadenas de polietilenglicol. Este fosfolípido funcionalizado o los fosfolípidos PEGilados presentes en las nanopartículas potencian aún más la interacción de tejido debido a la naturaleza hidrófila de las cadenas de PEG. Además, en otras posibles modalidades, puede usarse otro compuesto que contiene una entidad hidrófila para funcionalizar los fosfolípidos. Tales compuestos incluyen, pero no se limitan a, poli(carboxibetaína) (PCB), PEG ramificado, poli(sarcosina), poliglicerol, poli(hidroxietil-1-asparagina) (PHEA), poli(vinilpirrolidona) (PVP), poli(N,N-dimetilacrilamida) (PDMA), poli(morfolina N-acriloilo) (PACM), poli[metacrilamida N-(2-hidroxipropil)] (HPMA) y poli(2-metil-2-oxazolina) (PMOX), poli(2-etil-2-oxazolina, poli-(ácido acrílico) o una combinación de estos. Basado en la funcionalidad, el comportamiento de liberación del agente farmacéutico de la nanopartícula, que contiene un fosfolípido funcionalizado, puede tener un efecto diferente en diferentes modalidades.

De acuerdo con otra modalidad, las nanopartículas preparadas de acuerdo con la presente descripción se aplican

sobre la lesión diana ya sea sola o en combinación con un material base. El material base seleccionado de al menos un material polimérico, un material no polimérico o una combinación de estos. Además, estas nanopartículas también pueden usarse con otros métodos de suministro de fármacos tales como píldoras, gotas para los ojos, aerosoles nasales, ungüentos, vía intravenosa, vía intramuscular, vía intranasal, suministro sublingual, transdérmica, oral, intravaginal, intramucosal o a través de bombas de fármacos colocadas en el órgano o conducto corporal deseado.

De acuerdo con aun otra modalidad, las nanopartículas preparadas de acuerdo con la presente descripción pueden usarse en forma pura, en una forma de formulación, en una forma de composición junto con un medio polimérico o un medio no polimérico. Además, estas nanopartículas también pueden usarse en forma fluidica, en aerosol, como un gel, como un polvo, en una solución coloidal, en una mezcla curable, en forma semisólida o en forma sólida.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, las nanopartículas preparadas de acuerdo con la presente descripción se usan en una composición de recubrimiento recubierta sobre una superficie y la carga del agente farmacéutico en el recubrimiento está en el rango de aproximadamente $0,05 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a $5,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, preferentemente

aproximadamente $0,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a $4,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, con mayor preferencia aproximadamente $1,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a $3,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, las nanopartículas preparadas de acuerdo con la presente descripción se usan en una composición de recubrimiento recubierta sobre una superficie y la carga del polímero biodegradable en el recubrimiento está en el rango de aproximadamente $0,1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a $10,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, preferentemente aproximadamente $0,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a $7,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, con mayor preferencia aproximadamente $1,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a $5,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, las nanopartículas preparadas de acuerdo con la presente descripción se usan en una composición de recubrimiento sobre una superficie y la cantidad de moléculas a base de fosfolípidos presentes en el recubrimiento está en el rango de aproximadamente $0,1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a $10,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, preferentemente de aproximadamente $0,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a $7,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$, con mayor preferencia de aproximadamente $0,5 \mu\text{g}/\text{mm}^2$ a $5,0 \mu\text{g}/\text{mm}^2$.

La cubierta a base de lípidos asegura una mejor adhesión a los tejidos biológicos y las partículas de tamaño nanométrico son más fáciles de pasar a través de los límites celulares en los tejidos biológicos, resultando en una mejor transferencia del agente farmacéutico y una menor pérdida del

agente farmacéutico debido al lavado mediante el flujo sanguíneo. En la aplicación, una composición que comprende tales nanopartículas proporciona inicialmente una liberación controlada con una velocidad de liberación más lenta y después una liberación sostenida a una velocidad de liberación más alta del agente farmacéutico, absorción de tejido mejorada, retención de tejido más larga y mejor eficacia terapéutica a menor cantidad del agente farmacéutico. Además, debido a la naturaleza orgánica del sistema de suministro de fármacos, es más fácil recubrir estas nanopartículas o composiciones de recubrimiento a base de nanopartículas.

De acuerdo con una modalidad, el sistema de suministro de fármacos de la presente invención comprende un dispositivo médico que puede colocarse dentro de un lumen o un conducto o un tracto de un ser humano o animal, seleccionado de, pero no se limitan a, arteria, vena, conducto biliar, tracto urinario, tracto digestivo, árbol traqueobronquial, acueducto cerebral o sistema genitourinario. Específicamente, el dispositivo médico puede usarse endovascularmente en arteria renal, arteria femoral, arteria femoral superficial, arteria poplítea, arteria tibial, arteria genicular, arteria cerebral, arteria carótida, arteria vertebral, arteria subclavia, arteria

radial, arteria braquial, arteria axilar, arteria coronaria, arteria periférica, arteria ilíaca o neuroarterias.

De acuerdo con otra modalidad más, la nanopartícula o una composición de nanopartículas de acuerdo con la presente invención se usa como un medicamento que se recubrirá sobre un dispositivo médico para el suministro de fármacos, en donde el dispositivo médico va a implantarse en un lumen o un tracto o un conducto seleccionado de conducto biliar, tracto urinario, tracto digestivo, árbol traqueobronquial, acueducto cerebral, sistema genitourinario, arteria renal, arteria femoral, arteria femoral superficial, arteria poplítea, arteria tibial, arteria genicular, arteria cerebral, arteria carótida, arteria vertebral, arteria subclavia, arteria radial, arteria braquial, arteria axilar, arteria coronaria, arteria periférica, arteria ilíaca, neuroarteria o cualquier vena.

Otro aspecto de la presente descripción es proporcionar un método de preparación de una nanopartícula mediante el método de solvente-antisolvente que proporciona una liberación controlada y aumentada del agente farmacéutico durante un período de tiempo más prolongado, una pérdida de agente farmacéutico reducida debido al flujo sanguíneo, y una mayor transferencia de agentes farmacéuticos y una retención más prolongada en los tejidos biológicos después de la aplicación. El método comprende: (1) preparar una solución A

de un agente farmacéutico y un polímero biodegradable en un solvente orgánico; (2) preparar una solución B de al menos un lípido en una mezcla de otro solvente orgánico y agua; (3) la solución A que se añade lentamente a la solución B mientras que la solución B se agita mediante un agitador magnético para formar núcleos micelares en el rango nanométrico, a temperatura ambiente, en donde el volumen de solución B está en exceso de la solución A y la relación de la solución A a la solución B está en el rango de 1:50, preferentemente 1:40, y con mayor preferencia, 1:25; y (4) usando la mezcla que contenga núcleos micelares de tamaño nanométrico o nanopartículas para su aplicación o posterior procesamiento. Los solventes orgánicos usados en la solución A y la solución B tienen solubilidad diferente, o parámetro de solubilidad de Hansen, para el agente farmacéutico y el polímero biodegradable. El solvente orgánico usado en la preparación de la solución A tiene buena solubilidad para el agente farmacéutico así como el polímero biodegradable mientras que el otro solvente orgánico usado en la preparación de la solución B tiene buena solubilidad para los lípidos. No obstante, para la formación de micelas, el agente farmacéutico y el polímero biodegradable no deben tener buena solubilidad en el otro solvente orgánico. En la presente descripción, el otro solvente orgánico se selecciona

cuidadosamente en el que el agente farmacéutico es soluble en cierta medida, pero esta solubilidad es significativamente menor que la solubilidad del agente farmacéutico en el solvente orgánico. Por lo tanto, al añadir la solución A en la solución B, bajo agitación, se forman micelas donde dentro del núcleo comprende la solución de polímero biodegradable y el agente farmacéutico en el solvente orgánico. La cubierta de las micelas se forma de los lípidos presentes en la solución B. Inicialmente, el agente farmacéutico se dispersa uniformemente en las micelas pero a medida que avanza el proceso, debido a la diferencia de solubilidad del agente farmacéutico entre la fase de núcleo interna y la fase de solución B fuera del límite lipídico, se forma un gradiente de solubilidad y algunas de las moléculas del agente farmacéutico se mueven hacia el límite lipídico. Las fuerzas de adhesión entre el agente farmacéutico, el polímero biodegradable y los fosfolípidos también juegan un papel en la acumulación del agente farmacéutico cerca de la periferia interior de la nanopartícula. Algunas de las moléculas de agente farmacéutico presentes en el sistema también se acumulan en la periferia exterior de la micela y algunas de estas también quedan atrapadas en la estructura molecular de los lípidos presentes en el límite, específicamente hacia el lado interior. Por lo tanto a través de una cuidadosa

selección de los materiales y parámetros del proceso, se forman nanopartículas híbridas de polímero lipídico, de acuerdo con la presente descripción, las cuales proporcionan las propiedades requeridas en la solicitud.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, la solución B se prepara usando una pluralidad de fosfolípidos seleccionados de fosfolípidos naturales, fosfolípidos sintéticos o una combinación de estos. Los ejemplos del fosfolípido incluyen, pero no se limitan a, lecitina, lecitina de frijol de soya, lecitina de yema de huevo, un fosfolípido sintético, un fosfolípido pegilado, fosfatidilcolina, ácido fosfatídico, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DMPE), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DPPE), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DSPE), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE), 1,2-dimiristoil-rac-glicero-3-fosfo-rac-(1-glicerol (DMPG), 1,2-di-(9Z-octadecenoil)-sn-glicero-3-fosfo-(1'-rac-glicerol) (DOPG), 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfo-(1'-rac-glicerol) (DSPG), 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DMPC), 1,2-dipalmitoil-snglicero-3-fosfocolina (DPPC), 1,2-diestearoil-sn glicero-3-fosfocolina (DSPC), 1,2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPOC), 1-palmitoil-2-oleoil-sn-glicero-3-

fosfocolina (POPC), 1,2-dierucoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DEPC) o una combinación de estos.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, el método comprende además una etapa de eliminación de la fase rica en nanopartículas de la mezcla de solventes usando una operación unitaria adecuada tal como separación centrífuga, sedimentación por gravedad, ultracentrifugación, electroforesis, nanofiltración, cromatografía, suspensión coloidal y precipitación selectiva.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, el método comprende además una etapa de adición de un crioprotector para proporcionar estabilidad a las nanopartículas antes de la liofilización. El crioprotector puede seleccionarse de, pero no se limita a, polioles, azúcares, que incluyen sacarosa, trehalosa, lactosa, manitol o una combinación de estos.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, el método comprende además una etapa de eliminación de solventes de la fase rica en nanopartículas para obtener nanopartículas en forma de polvo mediante el uso de una operación unitaria adecuada tal como secado por congelación/descongelación o evaporación. En el momento de la aplicación, el polvo de nanopartículas obtenido se redispersa

en un solvente adecuado solo o en combinación con surfactantes adecuados.

Al combinar diferentes materiales y variaciones de proceso explicados anteriormente, puede obtenerse una variedad de configuraciones con relaciones estructura-propiedad variables.

De acuerdo con una modalidad de la presente descripción, un sistema de suministro de fármacos comprende un dispositivo médico recubierto con las nanopartículas o composición a base de nanopartículas. El dispositivo médico puede seleccionarse de un grupo que comprende, pero no se limita a, stent, alambre guía, catéter, derivación, balón, válvula del corazón, filtro de vena cava, injerto vascular, injerto de stent, prótesis óseas, prótesis de columna vertebral, prótesis de cadera, prótesis de costilla, prótesis de cráneo, suturas, grapas, dispositivo de anastomosis, pasador óseo, anclaje de sutura, barrera hemostática, implante vascular, supercántigo de tejido, sustituto óseo y dispositivos intraluminales.

De acuerdo con otra modalidad de la presente descripción, las nanopartículas o la composición a base de nanopartículas o una formulación pueden recubrirse a través de recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión, deposición química de vapor, deposición física de

vapor, deposición química de vapor mejorada por plasma, deposición por evaporación, deposición por pulverización, recubrimiento iónico, deposición de plasma a presión atmosférica, método sol-gel e impresión 3-D.

De acuerdo con otra modalidad de la presente invención, las nanopartículas o una composición a base de nanopartículas de acuerdo con la presente invención, se colocan en un dispositivo médico fabricado de un metal, aleación metálica, no metálico, polímero, compuesto polimérico o un material fabricado de combinaciones de estos. De acuerdo con aun otra modalidad de la presente invención, las nanopartículas o una composición a base de nanopartículas de acuerdo con la presente invención se utilizan en un dispositivo médico que puede ser un dispositivo médico implantable, un dispositivo implantable temporal o un dispositivo médico no implantable.

Ahora, se hace referencia a las figuras adjuntas que forman una parte de estos, y en los que se muestra a manera de ilustración una modalidad específica en la que puede practicarse la invención. Debe entenderse que pueden utilizarse otras modalidades, y pueden realizarse cambios estructurales sin apartarse del alcance de la presente invención.

La Figura 1 ilustra un diagrama esquemático de una modalidad de una nanopartícula (100), de acuerdo con la

presente descripción. La nanopartícula (100) comprende un núcleo polimérico biodegradable, específicamente PLGA, basado en núcleo polimérico (108) que también comprende un agente farmacéutico, específicamente Sirolimus, (104). El núcleo polimérico se rodea por una estructura de cubierta a base de lípidos. La estructura de cubierta a base de lípidos se elabora de lípidos, preferentemente una mezcla de lípidos naturales y sintéticos, más específicamente la estructura de cubierta a base de lípidos se elabora de fosfolípidos (106) y lípidos PEGilados (102). La mayoría del agente farmacéutico se acumula en el lado interior de la estructura de cubierta lipídica y no se dispersa uniformemente en el núcleo polimérico a base de polímero biodegradable. Estas nanopartículas permiten la liberación controlada del agente farmacéutico seguida de una liberación sostenida con una mayor velocidad de liberación, mejor permeación en tejidos biológicos, mayor retención en los tejidos y reducción del lavado debido al flujo sanguíneo.

Ejemplos:

A continuación se dan dos ejemplos que describen dos composiciones y un proceso para preparar tales nanopartículas que pueden usarse en la preparación de composiciones de recubrimiento. Además, un conjunto de gráficos explica la liberación del agente farmacéutico

	Concentración (% p/v)					
Ejemplo	Sirolimus	PLGA	Fosfatidilcolina natural	Fosfolípidos sintéticos PEGilados	Solvente	Antisolvente
1	0,08	0,22	0,05	0,05	Acetonitrilo	Metanol
2	0,08	0,22	0,05	0,075	Acetonitrilo	Metanol

Perfil y perfil de transferencia y retención del agente farmacéutico de tales composiciones que contienen nanopartículas. También, en un gráfico, el perfil de transferencia y retención del agente farmacéutico se compara con el producto de un competidor que está disponible comercialmente. La siguiente tabla muestra la composición de los ingredientes principales de dos composiciones:

Tabla 1: Composiciones para la preparación de nanopartículas que contienen Sirolimus con PLGA como núcleo y fosfatidilcolina natural y fosfolípidos sintéticos PEGilados como cubierta lipídica

Ejemplo 1: El fármaco antiproliferativo Sirolimus se usa como agente farmacéutico encerrado en el núcleo micelar. Con referencia al proceso descrito en las modalidades

anteriores para preparar un nanoportador de fármaco, la solución A se prepara usando Sirolimus y PLGA en acetonitrilo. La concentración de Sirolimus en la solución es 0,08 % p/v y la concentración de PLGA en la solución es 0,22 % p/v. Otra solución B se prepara usando fosfolípidos sintéticos PEGilados y fosfatidilcolina natural en metanol. La concentración de fosfolípidos sintéticos PEGilados en la solución es 0,05 % p/v y la concentración de fosfatidilcolina natural en la solución es 0,05 % p/v. La solución A se añade a la solución B a una tasa de 1 ml/minuto mientras que la solución B se agita a una velocidad de 500 RPM (revoluciones por minuto) durante una hora para formar núcleos micelares de tamaño nanométrico. El proceso se realiza a presión y temperatura ambiente.

Ejemplo 2: El fármaco antiproliferativo Sirolimus se usa como agente farmacéutico encerrado en el núcleo micelar. Con referencia al proceso descrito en las modalidades anteriores para preparar un nanoportador de fármaco, la solución A se prepara usando Sirolimus y PLGA en acetonitrilo. La concentración de Sirolimus en la solución es 0,08 % p/v y la concentración de PLGA en la solución es 0,22 % p/v. Otra solución B se prepara usando fosfolípidos sintéticos PEGilados y fosfatidilcolina natural en metanol. La concentración de fosfolípidos sintéticos PEGilados en la solución es 0,075 % p/v y la concentración de fosfatidilcolina natural en la solución

es 0,05 % p/v. La solución A se añade a la solución B a una tasa de 1 ml/minuto mientras que la solución B se agita a una velocidad de 500 RPM (revoluciones por minuto) durante una hora para formar núcleos micelares de tamaño nanométrico. El proceso se realiza a presión y temperatura ambiente.

Además, la liberación del agente farmacéutico de las nanopartículas preparadas de acuerdo con la presente invención y las modalidades descritas anteriormente, se mide en un entorno fisiológico simulado y los resultados se representan en la Figura 2. Para esta medición, tal muestra de nanopartículas de 1,5 a 2,5 mg de peso se colocaron en un vial centrífugo de 1,5 ml con medio de liberación de 1,5 ml (pH de 7,4). Los viales se incubaron a 37 °C con mezcla suave a 200 rpm. El medio de liberación se retira de los viales a intervalos de tiempo regulares y la cantidad del agente farmacéutico liberado se mide mediante el método de cromatografía líquida. Para cada muestra, esta medición se realizó por un período de 28 días. La Figura 2 muestra un perfil de liberación del agente farmacéutico durante este período de 28 días. Después de una ráfaga inicial del agente farmacéutico en el primer o segundo día, se observa una liberación controlada durante los siguientes seis o siete días. Posteriormente, se observa una liberación sostenida durante las próximas tres semanas.

Además, en otra configuración experimental, se estudió el perfil de transferencia y retención del agente terapéutico (ex-vivo), y los resultados se representan en la Figura 3. En este estudio, parte de balón de un catéter de balón típico se recubre con las nanopartículas preparadas de acuerdo con la presente invención y las modalidades descritas anteriormente. El balón recubierto se mueve a través de una trayectoria de trazabilidad y se infla en un tejido biológico. Se mide la cantidad de pérdida de agente farmacéutico durante la navegación, la cantidad de transferencia del agente farmacéutico al tejido biológico y la cantidad del agente farmacéutico que queda en el balón. Para las mediciones de retención de agentes farmacéuticos, el compartimiento que contiene tejido biológico se une a una bomba pulsátil y un medio biológico pasa a través del compartimiento durante 1 h. La cantidad de agente farmacéutico adherido en la pared o retenido en la pared del tejido biológico y la cantidad de agente farmacéutico lavado en el medio biológico se miden al final de la primera hora a partir del inflado del balón en el tejido biológico y también al final de la hora 24. La Figura 3 muestra la cantidad del agente farmacéutico transferido en el momento del inflado con balón en el tejido biológico y después la absorción y retención del agente farmacéutico en el tejido biológico al final de la primera hora a partir del inflado del

balón en el tejido biológico y al final de la hora 24. El gráfico muestra claramente una disponibilidad sostenida del agente farmacéutico en el tejido biológico durante un período de tiempo de 24 horas para las nanopartículas preparadas de acuerdo con el ejemplo 1 y el ejemplo 2.

Además, en la misma configuración experimental, el perfil de transferencia y retención del agente farmacéutico (ex-vivo) se estudió continuamente para las nanopartículas preparadas de acuerdo con el ejemplo 1 durante un período de tiempo de 72 horas a partir del inflado con balón en el tejido biológico y los resultados se representan en la Figura 4. Además, se condujo un estudio similar para un producto disponible comercialmente de un competidor (para comparación o como un producto de referencia). El gráfico en la Figura 4 muestra claramente una retención sostenida del agente farmacéutico en el tejido biológico durante un período de 72 horas. Además, los gráficos también distinguen la presente invención de un producto comercial comparativo en términos de mayor transferencia de agente farmacéutico y mayor retención de agente farmacéutico en el tejido biológico.

La Figura 2, la Figura 3, y la Figura 4 demuestran claramente que las nanopartículas preparadas de acuerdo con las modalidades de la presente descripción se preparan usando un núcleo a base de polímero biodegradable y las moléculas

lipídicas forman un límite o cubierta. La mayoría de la cantidad del agente farmacéutico se acumula en la periferia interior de la estructura de cubierta formada por las moléculas lipídicas en la periferia de tales nanopartículas y una cantidad menor del agente farmacéutico se dispersa en el núcleo polimérico principal. Esta distribución del agente farmacéutico permite la liberación controlada y sostenida del fármaco durante un período de tres a cuatro semanas. También, se evidencia un aumento significativo en la transferencia de fármacos y en la retención de fármacos en tejidos biológicos.

Las nanopartículas preparadas como se describe en las modalidades ilustrativas anteriores o tal composición que contiene nanopartículas pueden usarse para su aplicación directamente. Además, tales nanopartículas pueden someterse además a otras etapas del proceso tales como la adición de aditivos para mejorar las propiedades, p. ej., crioprotectores para mejorar la estabilidad o liofilización (congelación-descongelación) para formar las nanopartículas en forma de polvo para su almacenamiento y posterior aplicación.

La presente descripción reduce el problema del lavado de fármacos elevado mediante la aplicación de la nueva composición de nanopartículas. Además, las partículas de tamaño nanométrico y la superficie de la cubierta a base de

lípidos las hacen adherentes y permeables a los tejidos biológicos, de tal manera que es administrable no solo por vía intravenosa, sino también a través de diversas vías, que incluyen subcutánea, cutánea, oral, mucosa, sublingual, y ocularmente, para permitir nuevas plataformas de aplicación para el suministro de fármacos en el futuro.

En la descripción anterior, con fines de explicación, se exponen detalles específicos para proporcionar una comprensión de la presente descripción. Será evidente, sin embargo, para un experto en la técnica que la presente descripción puede practicarse sin estos detalles. Un experto en la técnica reconocerá que las modalidades de la presente descripción, una de las cuales se describe a continuación, pueden incorporarse en un número de sistemas. Además, las estructuras y el proceso mostrados en las figuras son ilustrativos de una modalidad ilustrativa de la presente descripción y están destinados a evitar oscurecer la presente descripción.