



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 191**

51 Int. Cl.:
A61K 38/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07008805 .9**

96 Fecha de presentación : **24.09.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1923068**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.05.2008**

54 Título: **Sistemas y métodos para abrir conductos biológicos obstruidos.**

30 Prioridad: **24.09.1999 US 155938 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.08.2011

73 Titular/es: **PROTEON THERAPEUTICS, Inc.**
4420 Madison Avenue, Suite 180
Kansas City, Missouri 64111, US

72 Inventor/es: **Franano, Nicholas, F.**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 364 191 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistemas y métodos para abrir conductos biológicos obstruidos

(¿o será “Estuche para dilatar el diámetro de un conducto biológico”?)

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

1. Campo de la Invención

La presente invención se refiere a estuches para dilatar el diámetro de un conducto biológico. Los estuches preferidos de la invención incluyen unos estuches para abrir conductos biológicos obstruidos usando un suministro local de un agente terapéutico, particularmente una elastasa, para lisar a la matriz extracelular del tejido obstructor.

10

2. Antecedentes

15

Las obstrucciones en los conductos biológicos son frecuentemente el resultado de traumatismos para los conductos, que pueden estar motivados por un trasplante, un injerto u otros procedimientos quirúrgicos, en los cuales la matriz extracelular del tejido obstructor comprende en gran parte colágeno. La angioplastia con balón es un tratamiento inicial común para una estenosis u obstrucción por constricción, que proporciona resultados iniciales excelentes (Pauletto, *Clinical Science*, (1994) 87:467–79). Sin embargo, este método de dilatación no elimina el tejido obstructor. El mismo únicamente abre por estiramiento el lumen, cuyo traumatismo ha estado asociado con la liberación de varias/os potentes citoquinas y factores de crecimiento, que pueden causar una lesión que induce otra tanda de proliferación celular, la migración de células hacia el lumen y la síntesis de más matriz extracelular. Como consecuencia, la angioplastia con balón está asociada a una reestenosis en casi todos los pacientes (Pauletto, *Clinical Science*, (1994) 87:467–79). Actualmente, no existe tratamiento alguno que pueda mantener a largo plazo la permeabilidad (= ausencia de obstrucción).

20

25

La matriz extracelular, que mantiene unido a un tejido, está compuesta principalmente por colágeno, el componente fibroso principal de un tejido conectivo extracelular animal (Krane, *J. Investigative Dermatology* (1982) 79:83s–86s; Shingleton, *Biochem. Cell Biol.*, (1996) 74:759–75). La molécula de colágeno tiene una unidad base de tres cadenas de aminoácidos repetitivos enrollados en una triple hélice. Estas espirales de triple hélice se enrollan luego en un cable dextrógiro. A medida que madura el colágeno, se forman reticulaciones entre las cadenas y el colágeno se vuelve progresivamente más insoluble y resistente a la lisis. Cuando se ha formado adecuadamente, el colágeno tiene una resistencia a la tracción mayor que el acero. No es sorprendente que, cuando el cuerpo construye nuevo colágeno tisular, proporciona el entramado estructural extracelular de tal modo que la deposición de colágeno duro en la lesión puede dar como resultado una obstrucción de los conductos.

30

35

Los resultados de una constricción biliar benigna en la obstrucción del flujo de bilis desde el hígado pueden conducir a ictericia y disfunción hepática. Si no se le trata, la obstrucción biliar puede conducir a insuficiencia hepática y muerte. Las constricciones biliares pueden formarse después de una lesión del conducto durante una colecistectomía. Las mismas pueden formarse también junto a anastomosis biliares después de un trasplante de hígado y otras intervenciones quirúrgicas (cirugías) reconstructivas biliares (Vitale, *Am. J. Surgery* (1996) 171:553–7; Lillimoe, *Annals of Surgery* (1997) 225).

40

45

Históricamente, una constricción biliar benigna se ha tratado quirúrgicamente por retirada del segmento lesionado del conducto y reconexión del conducto punta con punta, o por conexión del conducto al intestino por medio de un bucle de hepaticoyeyunostomía (Lillimoe, *Annals of Surgery* (1997) 225). Estas cirugías largas y difíciles presentan morbilidad y mortalidad importantes debido a hemorragia, infección, fuga biliar, y obstrucción biliar recurrente junto a la anastomosis. La recuperación post-operativa dura desde semanas hasta meses. Más recientemente, se han utilizado unos tratamientos mínimamente invasivos tales como una dilatación percutánea con balón, proporcionando cirugías con una permeabilidad biliar inicial satisfactoria (Vitale, *Am. J. Surgery* (1996) 171:553–7; Lillimoe, *Annals of Surgery* (1997) 225). Sin embargo, una dilatación con balón causa una lesión localizada, que induce una respuesta de cicatrización que a menudo da como resultado una reestenosis (Pauletto, *Clinical Science*, (1994) 87:467–79). Un estiramiento con dispositivo de Stent a largo plazo junto al conducto biliar común con catéteres flexibles de drenaje biliar es otra alternativa mínimamente invasiva a una cirugía (Vitale, *Am. J. Surgery* (1996) 171:553–7). Sin embargo, estos catéteres de drenaje biliar residentes llegan a infectarse, u obstruirse a menudo con desechos, y deben cambiarse frecuentemente. En la actualidad, un tratamiento a largo plazo de una constricción biliar sigue siendo un problema clínico difícil.

50

55

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en el estadio final pueden requerir una sustitución de su función renal para poder sobrevivir. En los Estados Unidos de América, una hemodiálisis a largo plazo es el método de tratamiento más común para la insuficiencia renal crónica en el estadio final. En 1993, en los Estados Unidos, más de 130.000 pacientes se sometieron a una hemodiálisis a largo plazo (Gaylord, *J. Vascular and Interventional Radiology* (1993) 4:103–7). Más del 80% de estos pacientes aplican una hemodiálisis mediante el uso de un injerto arteriovenoso sintético (Windus, *Am. J. Kidney Diseases* (1993) 21:457–71). En una mayoría de estos pacientes, el injerto consiste en un tubo Gore–Tex de 6

mm, que se implanta quirúrgicamente entre una arteria y una vena, usualmente en el antebrazo o la parte superior del brazo. Posteriormente, puede accederse a este conducto de flujo alto con agujas para sesiones de hemodiálisis.

Prácticamente la totalidad de los injertos de hemodiálisis fallan, usualmente en el transcurso de dos años, debiendo crearse quirúrgicamente un nuevo injerto para mantener la hemodiálisis. Estos pacientes se enfrentan a una interrupción repetida de la hemodiálisis, y a hospitalizaciones múltiples para procedimientos radiológicos y quirúrgicos. Dado que cada revisión de un injerto quirúrgico consume más vena disponible, finalmente todos ellos se encuentran en riesgo de mortalidad por falta de sitios para el acceso a la hemodiálisis. Una estimación fijó el coste de la ubicación del injerto, de la hemodiálisis, del tratamiento de complicaciones, de la colocación de catéteres venosos, de los gastos de hospitalización, y del tiempo de trabajo perdido hasta en aproximadamente 500 millones de dólares, sólo en 1990 (Windus, *Am. J. Kidney Diseases* (1993) 21:457-71).

La causa más frecuente de insuficiencia de un injerto de hemodiálisis es una trombosis, que es debida a menudo al desarrollo de una estenosis en la vena situada inmediatamente aguas abajo de la anastomosis de injerto y vana (Safa, *Radiology* (1996) 199:653-7). El análisis histológico de la estenosis revela una lesión consistente, pálida y relativamente homogénea que está interpuesta entre las capas íntima y media de la vena, que engrosa la pared del vaso y estrecha el lumen (Swedberg, *Circulation* (1989) 80:1726-36). Esta lesión, a la que se ha asignado el nombre de hiperplasia de la íntima, está constituida por células de musculatura lisa vascular, rodeadas por una matriz extracelular extensa de colágeno (Swedberg, *Circulation* (1989) 80:1726-36; Trerotola, *J. Vascular and Interventional Radiology* (1995) 6:387-96). La angioplastia con balón es el tratamiento inicial más común para una estenosis de los injertos de hemodiálisis y proporciona excelentes resultados de permeabilidad inicial (Safa, *Radiology* (1996) 199:653-7). Sin embargo, este método puramente mecánico de apertura por estiramiento de la estenosis causa una lesión que induce otra tanda de proliferación celular, migración de células hacia el lumen y síntesis de más matriz extracelular. Como consecuencia, una angioplastia con balón está asociada a una reestenosis en casi todos los pacientes (Safa, *Radiology* (1996) 199:653-7). Actualmente no existe tratamiento alguno que pueda mantener a largo plazo la permeabilidad de los injertos arteriovenosos sintéticos de hemodiálisis.

La investigación acerca de la hiperplasia de la íntima se ha enfocado en gran parte en el componente celular de la lesión. El uso de radiación y de agentes farmacéuticos para inhibir la proliferación y migración de células son áreas activas de investigación (Hirai, *ACTA Radiologica* (1996) 37:229-33; Reimers, *J. Invasive Cardiology* (1998) 10:323-31; Choi, *J Vascular Surgery* (1994) 19:125-34). Hasta la fecha, los resultados de estos estudios han sido equívocos, y ninguno de estos nuevos tratamientos ha logrado una aceptación clínica amplia. Esta matriz está compuesta predominantemente por colágeno y el trabajo previo en animales ha demostrado que una inhibición sistémica de la síntesis de colágeno disminuye la producción de una hiperplasia de la íntima (Choi, *Archives of Surgery* (1995) 130:257-261).

Durante el crecimiento y la remodelización de los tejidos normales, las matrices de colágeno existentes tienen que retirarse o modificarse. Esta remodelización del colágeno es realizada por macrófagos y fibroblastos, dos tipos de células que secretan una clase distinta de proteasas denominadas "colagenasas" (Swedberg, *Circulation* (1989) 80:1726-36; Trerotola, *J. Vascular and Interventional Radiology* (1995) 6:387-96; Hirai, *ACTA Radiologica* (1996) 37:229-33). Estas colagenasas degradan rápidamente las fibrillas insolubles de colágeno a pequeños fragmentos peptídicos solubles, que son arrastrados lejos del sitio por el flujo de sangre y linfa.

Véanse también las patentes de los EE.UU. U.S. 5.981.568; 5.409.926; y 6.074.659.

Por tanto, sería deseable proporcionar nuevos métodos para aliviar las obstrucciones que bloquean el flujo a través de los conductos biológicos.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora un nuevo estuche para usarse en despejar una obstrucción en un conducto biológico, v.g. la vasculatura de los mamíferos. Los estuches de la invención permiten la administración a un sitio de obstrucción de un agente terapéutico que puede degradar preferiblemente (*in vivo*) a la matriz extracelular del tejido obstructor, particularmente a la elastina, dando como resultado la solubilización u eliminación de otro modo del tejido obstructor.

Los estuches de la invención pueden aplicarse a una diversidad de terapias específicas que, por ejemplo, incluyen el tratamiento de una constricción biliar con el uso de una elastasa exógena, por el cual una composición enzimática que comprende una elastasa se administra directamente a o en el interior de (tal como por inyección mediante un catéter) la pared de la lesión u otra obstrucción. La o las enzima(s) disuelve(n) a la elastina en la matriz extracelular, dando como resultado la solubilización de tejido fibroso desde la pared del conducto cercana al lumen, y un retorno del flujo en o la apertura de el conducto.

Los estuches de la invención pueden usarse también para tratar previamente una obstrucción (v.g. en un conducto de mamífero) con una elastasa para facilitar la dilatación, de tal manera que si solamente el tratamiento en condiciones de

degradación enzimática es insuficiente para volver a abrir un conducto, entonces un tratamiento convencional, v.g con una dilatación por balón, es todavía una opción. Se ha encontrado que el tratamiento previo por degradación enzimática de acuerdo con la invención puede mejorar el resultado de una dilatación por balón, puesto que el tratamiento enzimático digiere parcialmente las fibrillas de colágeno. Por lo tanto el efecto global será un reblandecimiento del tejido remanente. El tejido reblandecido es más susceptible a una dilatación por balón a presiones más bajas, dando como resultado menos traumatismo mecánico para el conducto durante la dilatación.

Preferiblemente, el agente terapéutico se suministra cercanamente a un sitio establecido como diana, v.g. por suministro por catéter.

Por lo tanto, el presente invento se refiere a un estuche para dilatar el diámetro de un conducto biológico en un individuo humano, comprendiendo el estuche:

- (a) un catéter configurado para suministrar una composición farmacéutica directamente dentro de un segmento seleccionado de la pared del conducto biológico; y
 - (b) una composición farmacéutica apropiada para la administración al individuo humano, que comprende una elastasa apropiada farmacéuticamente,
- en el que dicha elastasa está presente en una dosis suficiente para dilatar el diámetro del conducto biológico cuando se administra por medio del catéter a la pared del conducto biológico en el individuo humano; y en el que el conducto biológico es una arteria o una vena.

Un ejemplo de una elastasa es una elastasa pancreática, una enzima proteolítica que disuelve a la elastina. Un suministro preferido de elastasa de la invención incluye inyectar directamente la elastasa en la lesión diana u otra obstrucción. Preferiblemente, una distribución homogénea de la enzima terapéutica o de la mezcla terapéutica de enzimas se administra a un sitio diana con un catéter para suministro de fármacos. La elastasa puede disolver entonces a los componentes claves de la elastina extracelular, que son necesarios para solubilizar al tejido obstructor a partir de la pared de un vaso cercano al lumen.

Los estuches de la invención proporcionan importantes ventajas con respecto a las metodologías de tratamiento anteriores. Por ejemplo, una degradación enzimática de uno o más componentes claves de la matriz extracelular elimina suavemente el tejido que obstruye al lumen. Adicionalmente, la administración terapéutica es relativamente atraumática. Además, la colagenasa puede también liberar células viables intactas desde el tejido. Por lo tanto, los estuches de la invención pueden eliminar tanto la fuente de obstrucción mecánica como una fuente de citoquinas y factores de crecimiento, que estimulan una reestenosis.

Un único agente terapéutico o una combinación de más de uno de distintos agentes terapéuticos se puede administrar en una aplicación terapéutica particular. A este respecto, un protocolo de tratamiento particular se puede optimizar por selección de un agente terapéutico óptimo, o de un "cóctel" óptimo de múltiples agentes terapéuticos. Dicho(s) agente(s) óptimo(s) para un método de tratamiento específico se pueden identificar por procedimientos rutinarios, v.g. ensayar agentes terapéuticos seleccionados y combinaciones de los mismos en ensayos *in vivo* o *in vitro*.

Las composiciones de tratamiento de la invención, es decir las composiciones farmacéuticas usadas en el estuche de la invención, que contienen una elastasa, contienen preferiblemente además uno o más agente(s) enzimático(s) tales como una colagenasa, mezclado(s) preferiblemente con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones se pueden envasar apropiadamente en unión con un catéter de suministro como una apropiada herramienta de suministro.

El dispositivo de suministro y/o la solución de tratamiento se envasan preferiblemente en una condición estéril. El dispositivo de suministro y/o la composición de tratamiento se pueden envasar por separado o en combinación, más típicamente en combinación. El dispositivo de suministro está adaptado preferiblemente para un suministro *in situ*, preferiblemente localizado, del agente terapéutico directamente dentro de la obstrucción del conducto biológico que se ha establecido como diana.

Los individuos destinados al tratamiento de acuerdo con la invención son seres humanos. Los individuos que se pueden tratar de acuerdo con la invención incluyen los seres humanos que padecen o son susceptibles de una constricción biliar, con inclusión de una constricción biliar benigna, una estenosis de un injerto de hemodiálisis, una hiperplasia de la íntima, y/o una obstrucción de la coronaria, y similares. Como se ha discutido anteriormente, los estuches de la invención se pueden usar como un protocolo de tratamiento previo antes de otro régimen terapéutico, v.g. cuando una composición terapéutica del estuche de la invención se administra en el curso de una angioplastia o administración de otros agentes terapéuticos.

Otros aspectos de la invención se describen más adelante.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La FIG. 1 muestra un conducto biliar común en un perro con una constricción de alto grado;

la FIG. 2 muestra un conducto biliar común en un perro con una constricción de alto grado después del tratamiento;

la FIG. 3 es una imagen histológica de un conducto biliar común normal de un perro;

5 la FIG. 4 es una imagen histológica de una constricción del conducto biliar común de un perro con una constricción de alto grado antes del tratamiento;

la FIG. 5 es una imagen histológica de una constricción de conducto biliar común normal un perro, después de un tratamiento con una colagenasa, en la que las flechas designan el límite exterior de la descomposición del colágeno; y

la Fig. 6 muestra un conducto biliar común normal en un perro.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La invención proporciona unos estuches para la introducción de un agente terapéutico que es capaz de degradar a los componentes de la matriz extracelular para facilitar con ello la reapertura de un conducto biológico estrechado. En particular, la invención proporciona la introducción en un conducto biológico obstruido de un agente terapéutico que degrada a la elastina y opcionalmente al colágeno.

En una realización de la presente invención, la degradación de una constricción, una lesión u otra obstrucción se realiza por introducción de uno o más agentes terapéuticos que son capaces de degradar a uno o más componentes de la matriz extracelular, facilitando con ello la reapertura del segmento estrechado del conducto. Los componentes estructurales principales de la matriz extracelular incluyen colágeno y elastina.

20 Los agentes terapéuticos preferidos para usarse de acuerdo con la invención son capaces de interactuar con y degradar a uno de colágeno y elastina o a ambos.

Como se ha expuesto anteriormente, una diversidad de composiciones pueden utilizarse en el estuche de la invención. Unas composiciones terapéuticas preferidas comprenden uno o más agentes que pueden solubilizar o degradar de otro modo a la elastina y opcionalmente al colágeno *in vivo*. Unos agentes terapéuticos apropiados se pueden identificar con facilidad por simple ensayo, v.g. por ensayo *in vitro* de un compuesto terapéutico candidato en relación con un testigo para evaluar la capacidad de solubilizar o degradar de otro modo al colágeno o a la elastina, v.g. al menos 10% más que un testigo.

Más particularmente, un compuesto terapéutico candidato se puede identificar en el siguiente ensayo *in vitro* que incluye las etapas 1) y 2):

30 1) poner en contacto unas muestras comparables de tejidos de un mamífero con i) un agente terapéutico candidato y ii) con un testigo (es decir, un excipiente o vehículo sin ningún agente candidato añadido), apropiadamente con 0,1 mg del agente candidato puesto en contacto con 0,5 ml de una muestra de tejido; y

2) detectar la digestión de la muestra de tejido por el agente candidato en relación con el testigo. La digestión se puede examinar de un modo apropiado v.g. por un análisis con microscopio. La digestión de un tejido se lleva a cabo de manera apropiada en un baño de agua a 37°C. Un tendón de cerdo fresco (recientemente extirpado) se emplea apropiadamente como una muestra de tejido. La muestra de tejido puede ser extirpada, cortada, lavada, secada con papel secante y pesada, y unos trozos individuales de tendón se suspendieron en 3,58 mg/ml de un tampón HEPES a un pH neutro. Véase el Ejemplo 1 que sigue más adelante para tener una discusión detallada de este protocolo. Dicho protocolo *in vitro* que contiene las etapas 1) y 2) se cita aquí como un "ensayo estándar de digestión tisular *in vitro*" u por otra frase similar.

Los agentes terapéuticos preferidos para usarse de acuerdo con la invención incluyen los que exhiben en dicho ensayo estándar de digestión tisular *in vitro* una actividad de digestión que es al menos aproximadamente 10 por ciento mayor en relación con un testigo, más preferiblemente una actividad de digestión que es al menos aproximadamente 20% mayor en relación con un testigo; todavía más preferiblemente al menos aproximadamente 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 100% mayor en relación con un testigo en dicho ensayo estándar de digestión tisular *in vitro*.

Unos agentes terapéuticos apropiados pueden comprender al menos una y frecuentemente varias enzima(s) de tal modo que el agente terapéutico es capaz de degradar a ambos componentes importantes de la matriz de una obstrucción tisular. Unos agentes terapéuticos particularmente preferibles comprenderán o bien una elastasa o tanto una elastasa como también una colagenasa. Se prefieren específicamente unos agentes terapéuticos que comprenden una elastasa, particularmente una elastasa pancreática, que es una enzima capaz de degradar a la elastina. También son preferibles unos agentes terapéuticos que comprenden además una preparación inyectable de colagenasa,

purificada en alto grado, tal como la producida a partir de cultivos de *Clostridia histolyticum* por Biospecifics Technologies Corporation (Lynbrook, NY). Esta preparación enzimática se compone de dos colagenasas similares pero distintas. Las colagenasas Clostridiales disocian a todas las formas del colágeno en múltiples sitios a lo largo de la hélice, convirtiendo rápidamente a las fibrillas insolubles del colágeno en pequeños péptidos solubles. Unos inhibidores de tripsina se pueden emplear apropiadamente como un agente terapéutico adicional en los estuches de la invención.

En un aspecto adicional de la presente invención, los estuches incluyen adicionalmente unos medios para prevenir el deterioro para un tejido que no está asociado con una obstrucción de un conducto. Las enzimas preferidas que se incorporan en los agentes terapéuticos son grandes (> 100.000 kD) y se difunden lentamente en el compartimiento extracelular después de una inyección. Además, las colagenasas comprenden un dominio (además del sitio activo) que se fija apretadamente a un tejido. Consiguientemente, estas enzimas permanecen ampliamente contenidas dentro de tejidos dianas ricos en colágeno después de una inyección. También, la actividad de las enzimas se extingue con rapidez en la agrupación de sangre por inhibidores circulantes. Por lo tanto, la colagenasa inyectada, que difunde desde el compartimiento intersticial, será inhibida rápidamente, impidiendo efectos colaterales sistémicos.

Unos fragmentos de agentes terapéuticos pueden administrarse también a un paciente de acuerdo con la invención. Por ejemplo, unos fragmentos de las colagenasa y elastasas arriba mencionadas pueden administrarse a un paciente con tal que dichos fragmentos proporcionen el efecto terapéutico deseado, es decir, la degradación de una obstrucción de un conducto biológico. Tal como se hace referencia a las mismas en esta memoria, una colagenasa, una elastasa u otras enzimas incluye(n) fragmentos terapéuticamente eficaces de dichas enzimas.

En ciertos aspectos preferidos de la invención, el (los) agente(s) terapéutico(s) que se administra(n) son diferentes de un agente citostático; un inhibidor citoesquelético; una aminoquinazolinona, particularmente una 6-aminoquinazolinona; una proteína de musculatura lisa vascular, tal como anticuerpos, hormonas del crecimiento o citoquinas.

En un aspecto preferido de la invención, un agente terapéutico que comprende al menos una enzima capaz de degradar a la elastina, o tanto a la elastina como al colágeno, se suministra con un catéter al sitio diana de la obstrucción. Los catéteres preferidos son capaces de localizar directamente un agente terapéutico directamente en la matriz extracelular de la obstrucción. Los catéteres particularmente preferibles son capaces de suministrar dosis exactas de un agente terapéutico con una distribución uniforme a lo largo de toda el área obstruida del conducto. Un ejemplo particularmente preferido de un catéter para usarse en el método de la presente invención es el catéter Infiltrator® producido por InterVentional Technologies Corporation (IVT) (San Diego, CA), que suministra una dosis exactamente controlada de un fármaco directamente a un segmento seleccionado de la pared de un vaso (Figura 1) (Reimers, *J. Invasive Cardiology* (1998) 10:323–331); Barath, *Catheterization and Cardiovascular Diagnosis* (1997) 41:333–41; Woessner, *Biochem. Cell Biol.* (1996) 74:777–84). Utilizando este catéter preferido, puede suministrarse un agente terapéutico a baja presión por la vía de una serie de aberturas de inyector miniaturizadas montadas en la superficie del balón. Cuando el balón de posicionamiento se infla, las aberturas de inyector se extienden y penetran dentro de la pared del vaso alrededor de la superficie de 360° de un segmento de 15 mm de vaso. Cada abertura de inyector tiene un tamaño menor que 0,0035 pulgadas (88,9 micrómetros). El suministro del fármaco puede realizarse en menos de 10 segundos, con una precisión de microlitros y una eliminación mínima por lavado inmediato del fármaco. El fármaco inyectado se suministra homogéneamente en la pared del vaso o conducto (Figura 2). El diseño de lumen triple proporciona unos canales independientes para el avance del alambre de guía, la inflación del balón y el suministro del fármaco. El traumatismo asociado con la penetración de la abertura de inyector es mínimo y los efectos histológicos a largo plazo son insignificantes (Woessner, *Biochem. Cell Biol.* (1996) 74:777–84). Adicionalmente, el dispositivo se ha modificado por ingeniería de tal modo que las aberturas de inyector se mantienen deprimidas mientras que se maniobra en el vaso. Adicionalmente, el catéter Infiltrator® es capaz de una inflación del balón con fuerza suficiente para aplicaciones de angioplastia. El excelente control de suministro de fármaco, observado con el Infiltrator®, puede ser importante dado que los agentes terapéuticos preferidos de la presente invención pueden degradar potencialmente al colágeno y/o a la elastina en casi todas las formas de tejidos, de una manera inespecífica.

En otra realización adicional de la presente invención, se emplea una dosis terapéutica que restablecerá el flujo por el conducto mientras se mantenga la integridad de la pared del conducto. Varios parámetros precisan ser definidos para maximizar la eficiencia del método, con inclusión de la cantidad de enzima que se ha de suministrar, o del volumen de solución de enzima que se ha de inyectar a fin de que la reapertura del conducto ocurra con un protocolo de una sola dosis. Idealmente, la repetición o dosificación múltiple se reserva sólo para pacientes que dan una respuesta incompleta a la inyección inicial.

En lo que respecta al volumen de solución de agente terapéutico que se suministra, preferiblemente la pared del conducto no se satura por completo, dado que esto puede conducir a una digestión transmural y a una rotura del conducto. En su lugar, la dosis óptima se determina por direccionamiento del espesor de la pared (de fuera adentro) que se precisa eliminar a fin de restablecer un flujo adecuado, en tanto que se deja intacta a la pared restante. Una solución demasiado diluida será ineficaz para la lisis del colágeno, mientras que una solución excesivamente concentrada tendrá un gradiente de difusión mayor en los tejidos circundantes, aumentando con ello el riesgo de digestión transmural y rotura.

Las dosis de colagenasa se expresan generalmente como "unidades" de actividad, en lugar de como unidades de masa. Unos lotes individuales de colagenasa se evalúan en cuanto a la actividad enzimática usando unos ensayos normalizados y se determina una actividad específica (expresada en unidades/mg) del lote. BTC utiliza un ensayo que genera "unidades ABC" de actividad. La actividad específica de otras preparaciones de colagenasa se expresa algunas veces en las antiguas "unidades de Mandel". Una unidad ABC es equivalente de manera aproximada a dos unidades de Mandel.

Unas dosis y concentraciones preferibles de una solución de enzima están entre 1.000 y 20.000 unidades ABC, más preferiblemente están entre 2.500 y 10.000 unidades ABC y son sumamente preferidas unas dosis de enzima de 5.000 unidades ABC en 0,5 ml de un tampón.

Se apreciará que las cantidades de dosificación real preferida de agentes terapéuticos en una terapia dada variará de acuerdo con, v.g., el compuesto específico que se utilice, la composición formulada particular, el modo de administración y las características del individuo, v.g. la especie, el sexo, el peso, el estado general de salud y la edad del individuo. Las dosis de administración óptimas para un protocolo de administración dado pueden ser averiguadas fácilmente por los expertos en la técnica utilizando unos ensayos de determinación de dosis, con inclusión de los que se describen arriba y en los ejemplos que siguen.

Los agentes terapéuticos de la invención se administran adecuadamente como una composición farmacéutica con uno o más vehículos adecuados. Los agentes terapéuticos de la invención se formulan típicamente en una forma inyectable, v.g. con el agente terapéutico disuelto en un vehículo fluido adecuado. Véanse los ejemplos que siguen para composiciones preferidas.

Como se ha expuesto anteriormente, los métodos y sistemas de la invención pueden emplearse para tratar (con inclusión de un tratamiento profiláctico) una diversidad de enfermedades y trastornos. En particular, los métodos y sistemas de la invención pueden emplearse para aliviar o tratar de otro modo una diversidad de lesiones y otras obstrucciones encontradas en los conductos biliares o en los sistemas vasculares comunes. Los métodos de la invención son útiles también para aliviar lesiones y otras obstrucciones en otros conductos biológicos con inclusión, v.g., de los uréteres, del conducto pancreático, de los bronquios, de la coronaria y de órganos análogos.

La invención incluye también un tratamiento de tipo profiláctico, v.g. estuches para dilatar un conducto biológico, con lo cual el diámetro incrementado del conducto evita el potencial de formación de obstrucciones dentro de un conducto. La degradación temporal y parcial del componente elastina de la pared de un conducto reduce la elasticidad del conducto, facilitando con ello las modificaciones del tamaño y de la forma del conducto. La introducción de una dosis de agente terapéutico de acuerdo con la invención en el lumen de un conducto aislado o en alguna sección del mismo da como resultado una difusión completa o parcial del agente terapéutico en la pared del conducto aislado durante un periodo de tiempo especificado. La presurización subsiguiente de la región tratada, ya sea mientras que la región está todavía aislada o después de la retirada del medio de aislamiento, aumenta el diámetro del lumen por dilatación. La regeneración del entramado de elastina del conducto da como resultado un conducto con un mayor diámetro de lumen y sin poner en compromiso la integridad estructural.

Los injertos arteriovenosos de hemodiálisis se colocan frecuentemente en el brazo del paciente de manera tal que se pueda retirar sangre y la sangre purificada se pueda devolver a través del injerto. Frecuentemente el diámetro del lumen del tracto venoso es menor que el diámetro del lumen del injerto. El desarrollo de una estenosis debida a una hiperplasia de la íntima puede reducir adicionalmente el diámetro del lumen del tracto venoso de salida de tal modo que pase un volumen insuficiente de sangre a través del tracto venoso de salida. Para prevenir una hiperplasia de la íntima y la formación de una estenosis, la dilatación de la vena del tracto venoso de salida utilizando el método arriba descrito de degradación parcial del componente elastina de la pared vascular aguas abajo del sitio de implantación del injerto de tal modo que el diámetro del lumen del tracto venoso de salida es similar a o mayor que el diámetro del injerto de bucle interpuesto, reduce la probabilidad de formación de una estenosis debida a una hiperplasia de la íntima. La dilatación venosa puede realizarse antes o después de la interposición de un injerto entre la arteria y la vena.

La presente invención se ilustra adicionalmente por los ejemplos no limitantes que siguen.

Ejemplo 1: Análisis de digestión tisular.

El protocolo del ejemplo siguiente es una descripción detallada de un "ensayo estándar de digestión tisular in vitro" como se le designa en esta memoria.

Se determinó la tasa de digestión de un tejido, que se compone principalmente de colágeno, por una mezcla de una colagenasa y una elastasa, enzimas proteolíticas con actividad respectiva contra el colágeno y la elastina. Se añadió un inhibidor de tripsina para anular el efecto de cualquier actividad residual de tripsina. Resumidamente, se extirpó un tendón fresco de cerdo, se cortó, se lavó, se secó con papel secante y se pesó. Se suspendieron trozos individuales del tendón en un tampón HEPES de 3,58 mg/ml a un pH neutro y se añadieron diversas concentraciones de enzimas. Se

- añadió un material de contraste radiográfico yodado en diversas concentraciones a algunas de las soluciones de enzimas. La digestión del tejido se llevó a cabo en un baño de agua a 37°C. En diversos momentos puntuales, los trozos del tendón se retiraron de la solución de enzimas, se lavaron, se secaron con papel secante y se pesaron. Cada momento puntual se dedujo del valor medio de tres muestras. Se estudió el efecto de la concentración de enzimas sobre las tasas de digestión tisular. Como era de esperar, el aumento de la concentración de enzimas in vitro aumentaba la tasa de digestión tisular (Figura 3). El tampón por sí solo no tenía efecto alguno sobre el tejido. La extrapolación de las tasas de digestión in vitro a una situación in vivo ha manifestado ser difícil. Para las contracturas de Dupuytren, la dosis eficaz para la transección de los cordones fibrosos in vitro era de 500 ABC. Sin embargo, la dosis eficaz in vivo era de 10.000 unidades ABC.
- 5 Se estudió también el efecto de un material de contraste radiográfico yodado sobre las tasas de digestión tisular (Figura 4). Este estudio se realizó para monitorizar el suministro de enzimas por mezcla de las mismas con el material de contraste antes de la inyección. Estos resultados demuestran que el material de contraste yodado OmniPaque 350 inhibe la actividad de las enzimas a concentraciones radiográficamente visibles (35%), pero no a concentraciones menores (1–5%) (Figura 4). Se observaron resultados similares con el material de contraste Hypaque 60.
- 10
- 15 Ejemplo 2. Determinación de la actividad in vitro dependiente de la dosis de un agente terapéutico que incluye una colagenasa, una elastasa y un inhibidor de tripsina.
- Se estudió el efecto de la concentración de enzimas sobre las tasas de digestión tisular (Figura 3). La muestra de tejido "1x" se trató con 156 unidades de Mandel/ml de una colagenasa + 0,125 mg/ml de una elastasa + 0,38 mg/ml de un inhibidor de tripsina. La muestra "2x" se trató con 312 unidades de Mandel/ml de una colagenasa + 0,25 mg/ml de una elastasa + 0,76 mg/ml de un inhibidor de tripsina. La muestra "5x" se trató con 780 unidades de Mandel/ml de una colagenasa + 0,625 mg/ml de una elastasa + 1,9 mg/ml de un inhibidor de tripsina. Todos los volúmenes de digestión eran de 0,5 ml. El aumento de la concentración de enzimas in vitro aumentaba la tasa de digestión tisular (Figura 3). El tampón por sí solo no tenía efecto alguno sobre el tejido. Se encontró que una dosis eficaz in vivo era de 10.000 unidades ABC.
- 20
- 25 Ejemplo 3. La determinación del efecto de un material de contraste radiográfico yodado sobre las tasas de digestión tisular facilita la monitorización del suministro de enzimas antes de la inyección de un agente terapéutico, que comprende un material de contraste, a un paciente.
- La muestra de tejido "OmniPaque al 35%" se trató con 156 unidades de Mandel/ml de una colagenasa + 0,125 mg/ml de una elastasa + 0,38 mg/ml de un inhibidor de tripsina con el material de contraste OmniPaque 350 al 35% (volumen : volumen). La muestra "OmniPaque al 5%" se trató con 312 unidades de Mandel/ml de una colagenasa + 0,25 mg/ml de una elastasa + 0,76 mg/ml de un inhibidor de tripsina con OmniPaque 350 al 5% (volumen : volumen). La muestra "OmniPaque al 1%" se trató con 312 unidades de Mandel/ml de una colagenasa + 0,25 mg/ml de una elastasa + 0,76 mg/ml de un inhibidor de tripsina con OmniPaque 350 al 1%. Todos los volúmenes de digestión eran de 0,5 ml. Estos resultados demuestran que el material de contraste yodado OmniPaque 350 inhibe la actividad enzimática a concentraciones radiográficamente visibles (35%), pero no a concentraciones menores (1–5%) (Figura 4). Se observaron resultados similares con el material de contraste Hypaque 60.
- 30
- 35
- Ejemplo de Referencia 4. Creación de una constricción en el conducto biliar común de perros y tratamiento de la constricción resultante con una terapia con colagenasa intramural transcáteter.
- Una laparotomía subcostal derecha se realizó en perros para dejar expuesta la vesícula biliar, que luego fue fijada a la pared abdominal anterior de 11 perros (n = 11). Después de 2 semanas, se produjo una única lesión térmica focal en el conducto biliar común (CBC) por uso de un catéter con una punta para coagulación eléctrica, colocada a través del acceso a la vesícula biliar. Un dispositivo de Stent biliar de 4,8 Fr se colocó para evitar una oclusión completa del conducto en 7 animales. El desarrollo de la constricción se monitorizó con una colangiografía percutánea durante cinco semanas. La colagenasa se infundió luego directamente dentro de la pared del CBC constreñido usando el catéter Infiltrator para el suministro de fármacos (n = 3). El Infiltrator tenía tres filas de agujas microinyectoras montadas sobre un balón que se extiende y entra dentro de la pared del conducto a lo largo de la superficie de 360 grados. Después del tratamiento, unos dispositivos de Stent plásticos internos se colocaron en 2 animales. Unos explantes del CBC se obtuvieron en el día siguiente.
- 40
- 45
- Unas constricciones del CBC se crearon con éxito en 7 de 11 animales, como se determinó por colangiografía (Figura 1). Los fracasos fueron debidos a una fuga en la vesícula biliar (n = 2) y a una perforación en el sitio de la lesión térmica (n = 2). Un análisis histológico de una constricción no tratada demostró una pared engrosada con una red circunferencial de haces de colágeno y un estrechamiento asociado del lumen (Figura 4). Las constricciones tratadas con una colagenasa demostraron una lisis circunferencial del colágeno en el sitio de tratamiento, con reserva del conducto normal, de las arterias y de las venas (Figuras 2 y 5). Los tres animales desarrollaron fugas de bilis después del tratamiento, dos desde el sitio de acceso a la vesícula biliar y uno desde el sitio de tratamiento. Había congestión vascular e inflamación en algunas partes de la mucosa del intestino delgado y del peritoneo después del tratamiento en todos los animales, en grados variables.
- 50
- 55

Ejemplo de Referencia 5: Alivio de constricciones en el conducto biliar común de un paciente.

Un perro grande se usó como el paciente, de manera tal que bajo una anestesia general se creó un tracto para colecistostomía y la vesícula biliar se “engrapó” a la pared abdominal con suturas de retención. Un colangiograma se realizó con Hypaque-60, usando un catéter con marcador, con el fin de definir la anatomía. Luego, se construyó un catéter flexible con una punta de electrodo bipolar tal como se ha descrito anteriormente (Becker, *Radiology* (1988) 167:63-8). Este catéter se introdujo a través de la vesícula biliar (Figura 5) y se colocó con su punta “caliente” (flecha) en el conducto biliar común distante de manera tal que el catéter se empujó hacia atrás y el tratamiento se repitió hasta que se lesionó una longitud de 1,0 cm del conducto (Figura 6). Inmediatamente después de suministrar la corriente eléctrica había una cuantía desde leve hasta moderada de estrechamiento suave del segmento de conducto tratado (flecha), debido posiblemente a un espasmo o edema. Un catéter para drenaje de nefrostomía de cola de cerdo se introdujo luego a través del tracto para colecistostomía fresco dentro de la vesícula biliar. El extremo distante se cerró con una caperuza IV y se enterró en el tejido subcutáneo. Las heridas quirúrgicas se cerraron luego en una modalidad de dos capas.

Después de 7 días, se realizó un colangiograma de seguimiento para evaluar la estenosis inducida térmicamente. Se usó una aguja de calibre 20 para el acceso percutáneo y luego un drenaje con catéter a través de la caperuza IV. Se realizó un colangiograma que demostró una dilatación desde moderada hasta marcada del árbol biliar (Figura 1). Hubo una constricción en alto grado del conducto biliar común central, donde se había producido la lesión térmica.

Se crean constricciones en cinco perros grandes usando los procedimientos que se describen más arriba y en el Ejemplo 4. Además, se hace una medición objetiva de la permeabilidad biliar (el estudio de Whitaker) del conducto biliar común, tanto antes como después de producir una constricción. El estudio de Whitaker se realiza inyectando una solución salina normal a través de un catéter colocado en el conducto biliar común. Los caudales se aumentan y se hacen mediciones de la presión hasta que se alcance una presión de pico de 40 mm de Hg.

Las lesiones térmicas maduran para producir constricciones fibrosas durante un período de seis semanas. Se sacrifica luego un animal y se hace un examen histológico del árbol biliar extrahepático. Se toman muestras del conducto próximo a la lesión, de la parte central de la lesión (Figura 4), del borde de la lesión, y del conducto distante de la lesión. Se hacen exámenes de 1) la morfología del conducto, 2) el tipo y el número de células, 3) la extensión y el aspecto de la matriz extracelular, y 4) la extensión de la epitelialización. Se sacrifica un segundo animal después de 6 semanas adicionales tras de una lesión térmica y se lleva a cabo un análisis similar.

Se realiza un colangiograma para examinar visualmente la constricción (Figura 1) y se realizó también un ensayo de Whitaker en los 3 perros restantes. Luego, el catéter Infiltrator se despliega dentro de la lesión y se inyectan 0,5 ml de una preparación de colagenasa (10.000 unidades/ml) dentro de la pared de la lesión. En el día 1 después del tratamiento se realizan un colangiograma de seguimiento y un ensayo de Whitaker.

En los casos en que se observe una respuesta incompleta, se puede administrar un segundo tratamiento y en el día siguiente se realizan un segundo colangiograma de seguimiento y un segundo ensayo de Whitaker. Se establecerán unos niveles de enzimas para examinar el efecto de una constricción y luego del tratamiento sobre la función hepática. Alternativamente, se puede hacer el seguimiento de una respuesta incompleta a partir de la colagenasa con una subsiguiente angioplastia o un tratamiento combinado con una colagenasa y con una angioplastia.

Después del tratamiento con la colagenasa, se obtiene un colangiograma final tras de 1 semana (Figura 2). En este vez, se sacrifica el animal y se cosecha el árbol biliar extrahepático. Se hacen unas exámenes histológicos del conducto biliar próximo a la lesión tratada (Figura 5), de la parte central de la lesión tratada (Figura 5), del borde de la lesión tratada, y del conducto distante de la lesión. Se hicieron exámenes de 1) la morfología del conducto, 2) el tipo y el número de células, 3) la extensión y el aspecto de la matriz extracelular, y 4) la extensión de la epitelialización. La Figura 5 es una imagen obtenida por histología de una constricción de conducto biliar común después de un tratamiento. Las flechas designan el límite exterior de la descomposición del colágeno. El examen histológico de la constricción tratada del conducto biliar común se manifiesta como una lisis circunferencial del colágeno en el sitio de tratamiento, mientras que se evita un daño para el conducto normal, las arterias y las venas.

Ejemplo de Referencia 6: Alivio de una estenosis debida a una hiperplasia de la íntima de un injerto sintético de hemodiálisis.

Unos injertos de bucle de poli(tetrafluoroetileno) (PTFE) de 5 mm de diámetro sin estrechamiento, estándares, se interpusieron entre la arteria femoral y la vena femoral en las extremidades traseras de unos perros de 25-35 kg de peso, como se ha descrito anteriormente (Trerotola, *J. Vascular and Interventional Radiology* (1995) 6:387-96). Se había seleccionado una configuración de punta con punta para facilitar la colocación óptima del balón de suministro de fármaco con catéter durante el tratamiento de una estenosis. Se realiza una angiografía con película cortada, estándar, una semana después de una intervención quirúrgica para examinar el tracto arterial de entrada, la anastomosis de arteria con injerto, la anastomosis de vena con injerto, y el tracto venoso de salida. Después de esto, se llevará a cabo

un examen físico rutinario para explorar la permeabilidad. A las veinte semanas después de la intervención quirúrgica, se realiza una angiografía de película cortada, estándar, para examinar el diámetro del lumen de los injertos y de su tracto venoso de salida. En este momento, se observa una estenosis en el tracto venoso de salida con un gradiente asociado de presión (Trerotola, *J. Vascular and Interventional Radiology* (1995) 6:387-96). Luego, usando el primer animal, el catéter de suministro de la terapia se despliega dentro de un injerto y se infiltran 5.000 unidades ABC de colagenasa dentro de la pared de la lesión en el tracto venoso de salida. El catéter se irriga y la lesión contralateral recibe 1 ml de una solución salina, suministrada de una manera idéntica. Casi toda la actividad de colagenasa se extingue después de 1-2 días de manera tal que los injertos se vuelven a examinar con una angiografía después de 3 días. Se hacen también mediciones repetidas del diámetro del lumen y mediciones invasivas de la presión a través de la lesión. Los animales se sacrifican y los injertos se extirpan, se fijan a presión, y se examinan histológicamente. Se hacen exámenes del injerto distante, de la anastomosis venosa, de la parte central de la lesión tratada, del borde de la lesión y de la vena normal aguas abajo del injerto. Se hacen exámenes adicionales de 1) el tipo, la morfología y el número de las células, 2) la extensión de la matriz extracelular, 3) el espesor global de las capas adventicia, media e íntima, la extensión de la hiperplasia de la íntima, y 5) la extensión de la endotelialización.

15 Ejemplo de Referencia 7:

Se usan cuatro perros para un estudio controlado del tratamiento con una colagenasa. Se crean unos injertos bilaterales como se ha descrito anteriormente y se realiza una angiografía de película cortada, estándar, una semana después de la intervención quirúrgica para tener acceso al tracto arterial de entrada, a la anastomosis de arteria con injerto, a la anastomosis de vena con injerto, y al tracto venoso de salida. Después de esto, se lleva a cabo un examen físico de los injertos para explorar la permeabilidad. Luego, veinte semanas después de la intervención quirúrgica, se realiza una angiografía de película cortada, estándar, para examinar el diámetro del lumen de los injertos y su tracto venoso de salida. Se observa una estenosis manifiesta debida a una hiperplasia de la íntima en el tracto venoso de salida con un gradiente asociado de presión (Trerotola, *J. Vascular and Interventional Radiology* (1995) 6:387-96). El catéter Infiltrator se despliega luego dentro de la lesión y la dosis seleccionada de colagenasa se infiltra dentro de la pared de la lesión. El injerto contralateral, testigo, se trata de una manera idéntica, excepto que se suministrará una solución salina en vez de una colagenasa. Tres días después del tratamiento, se vuelven a estudiar los injertos con una angiografía y mediciones invasivas de la presión con el fin de determinar los efectos agudos del tratamiento con una colagenasa. Los cambios en el diámetro del lumen y en los gradientes de presión se calculan tanto para el grupo tratado con una colagenasa como para el grupo tratado con una solución salina y diez días después del tratamiento con una colagenasa, los injertos se estudian en un tiempo final. Los animales se sacrificarán y los injertos se extirparán, se fijarán a presión, y se examinarán histológicamente, como antes se ha descrito.

La invención se ha descrito en detalle con referencia a realizaciones preferidas de la misma. No obstante, se apreciará que los expertos en la técnica, una vez considerada la presente exposición, pueden hacer modificaciones y mejoras dentro del espíritu y alcance de la invención como se expone en las reivindicaciones siguientes.

35

REIVINDICACIONES

- 1.- Un estuche para dilatar el diámetro de un conducto biológico en un individuo humano, comprendiendo el estuche:
- 5 (a) un catéter configurado para suministrar una composición farmacéutica directamente dentro de un segmento seleccionado de la pared del conducto biológico; y
- (b) una composición farmacéutica apropiada para la administración al individuo humano, que comprende una elastasa apropiada farmacéuticamente,
- en el que dicha elastasa está presente en una dosis suficiente para dilatar el diámetro del conducto biológico cuando se administra por medio del catéter a la pared del conducto biológico en el individuo humano; y
- en el que el conducto biológico es una arteria o una vena.
- 10 2.- El estuche de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el conducto biológico es una arteria y en el que la elastasa está presente en una dosis suficiente para dilatar el diámetro de la arteria cuando se administra por medio del catéter a la pared de la arteria en el individuo humano.
- 3.- El estuche de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el conducto biológico es una vena y en el que la elastasa está presente en una dosis suficiente para dilatar el diámetro de la vena cuando se administra por medio del catéter a la
- 15 pared de la vena en el individuo humano.
- 4.- El estuche de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el cual el catéter comprende un balón hinchable en el que está montada una serie de aberturas de inyector miniaturizadas, configuradas para suministrar la composición farmacéutica dentro de la pared del conducto biológico.
- 5.- El estuche de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual dichas aberturas de inyector se pueden extender de
- 20 manera que entren dentro de la pared del conducto biológico.
- 6.- El estuche de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual el catéter comprende canales independientes para el avance del alambre de guía, la inflación del balón y el suministro de la elastasa.
- 7.- El estuche de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el cual la elastasa es una elastasa pancreática.
- 8.- El estuche de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el cual la composición no comprende una
- 25 colagenasa..
- 9.- El estuche de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el cual el catéter y la composición farmacéutica se envasan en combinación.



FIG. 1



FIG. 2



FIG. 3



CONSTRICCIÓN

FIG. 4



FIG. 5

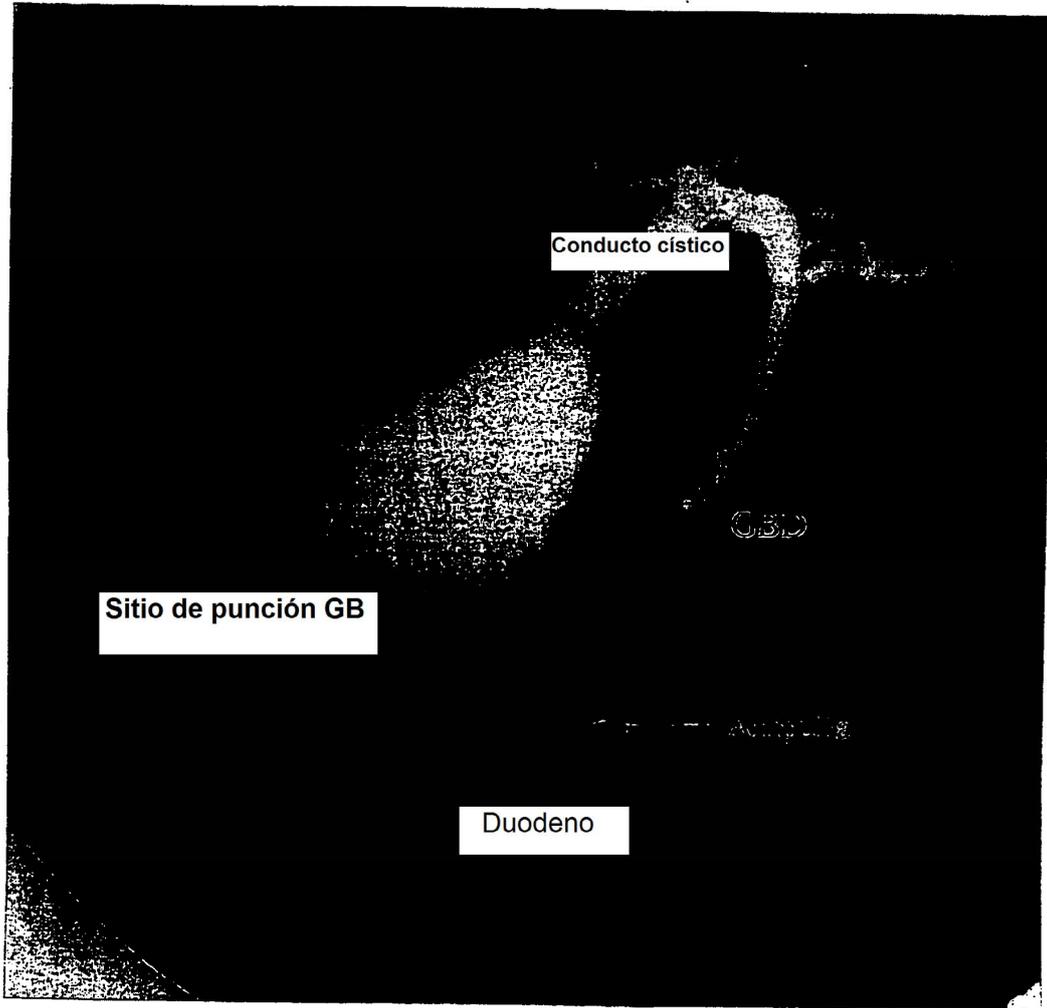


FIG. 6